

ARTICULO DE REVISIÓN

Test de respiración única para la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) y su interpretación en enfermedades autoinmunes

Sergio Alexander Mora Alfonso¹, Juan Manuel Bello Gualtero², John Londoño³, Rafael Raúl Valle-Oñate⁴, Gerardo Quintana MD, MSc⁵

1 Médico Internista, Residente segundo año en Reumatología, Universidad Militar Nueva Granada, Servicio Reumatología. Hospital Militar Central.

Hospital Militar Central, Departamento de Reumatología

Trvs 3ra No.49-00

Bogotá, Colombia

e- mail: sergiomora3@yahoo.com

2 Médico Internista, Residente segundo año en Reumatología, Universidad Militar Nueva Granada, Servicio Reumatología. Hospital Militar Central.

3 Médico Internista, Reumatólogo, Servicio Reumatología. Hospital Militar Central. Universidad De La Sabana, Grupo de Investigación de Espondiloartropatías.

4 Médico Internista, Reumatólogo, Profesor titular de Reumatología Universidad Militar Nueva Granada, Jefe servicio de Reumatología Hospital Militar Central, Bogotá.

5 Médico Internista, Reumatólogo y Epidemiólogo Clínico, Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia y Servicio de Reumatología, Hospital Militar Central.

RESUMEN

El Test de respiración única para la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) tiene una larga historia desde su nacimiento por Krogh y Krogh en 1909 hasta la primera publicación, describiendo una técnica estandarizada para la medición de la capacidad de difusión (DLCO) por Ogilvie en 1957. El test de DLCO fue inicialmente ideado como una herramienta fisiológica para evaluar el concepto (ahora abandonado) de que, el pulmón, al igual que la vejiga natatoria de algún pez marino de agua profunda, podía secretar oxígeno en contra del gradiente normal de tensión provisto por el aire inspirado.

El test de DLCO fue introducido como una prueba clínica por Marie Krogh en 1915, pero la medida nunca engranó debido a que los métodos de medición del Monóxido de carbono eran muy engorrosos. En los años 50s con la introducción del medidor infrarrojo de Monóxido de Carbono (CO) (desarrollado en Alemania en la II guerra mundial), el interés en el test de DLCO revivió y varios métodos para realizar el test de DLCO en pacientes con enfermedades pulmonares se aplicaron, usándose varios métodos en estado estable, la respiración única y las técnicas de re inhalación.

El test de respiración única ha probado por si mismo ser una parte esencial del tamizaje de rutina de la función pulmonar, y de igual valor que la espirometría. A pesar de 100 años de investigación, aún no existe certeza sobre la relativa importancia de las membranas alveolo-capilares vs los eritrocitos como los pasos que sean delimitantes en el transporte global del monóxido de carbono del gas hacia la sangre. Pero esto es solo un problema cuantitativo. La naturaleza esencial del test de DLCO ya ha sido elucidada, siendo F.J.W. Roughton y R.E. Forster los mayores protagonistas en esta descripción.

La interpretación de la DLCO, en conjunto con la espirometría y los volúmenes pulmonares, pueden contribuir en el diagnóstico de enfermedades pulmonares subyacentes y, en el campo reumatológico es esencial su conocimiento puesto que ofrece la posibilidad de establecer un diagnóstico diferencial y un seguimiento cercano de los pacientes con enfermedades autoinmunes con manifestaciones pulmonares. El test de espiración única para la capacidad de difusión de monóxido de carbono, la espirometría y los gases arteriales son los test de función pulmonar más ampliamente utilizados para la evaluación y tratamiento de pacientes.

Palabras Clave: Intercambio de gases, membrana, difusión, test de respiración única para la capacidad de difusión de monóxido de carbono, (DL_{CO}), pruebas de función pulmonar, enfermedades autoinmunes.

SUMMARY

The single breath test of carbon monoxide (CO) uptake has a long history from its birth by Krogh and Krogh in 1909 to the first publication describing a standardized technique for the diffusing capacity measurement (DLCO) by Ogilvie in 1957. The DLCO was devised originally as a physiological tool to test the notion (now abandoned) that the lung, like the swim bladder of some deep-sea fish, could secrete oxygen against the normal tension gradient provided by inspired air.

The DLCO was introduced as a clinical test by Marie Krogh in 1915, but the measurement never caught on because methods of measuring carbon monoxide were so cumbersome. In the 1950s, with the introduction of the infra-red CO meter (developed in Germany, in World War II) interest in the DLCO revived, and several different methods for measuring DLCO in patients with pulmonary diseases were in use various steady state methods, the single breath and rebreathing techniques.

The single breath DLCO (TLCO) has proved itself an essential part of the routine pulmonary function screen, equal in value to spirometry. In spite of nearly 100 years research, there is still uncertainty over the relative importance of the alveolarcapillary membranes versus the red cells as rate limiting steps in the overall transfer of carbon monoxide from gas to blood. But this is only a quantitative problem. The essential nature of the DLCO has already been elucidated, F.J.W. Roughton and R.E. Forster having played the major roles.

Interpreting the DLCO, in conjunction with spirometry and lung volumes assessment, may assist in diagnosing the underlying disease and in the Rheumatology field it is essential it's knowledge because it offers the possibility of establish the differential diagnosis and a close follow-up of the patients with pulmonary manifestations in autoimmune diseases. Diffusing capacity, spirometry and arterial blood gases are the most widely accepted and widely used pulmonary function tests (PFTs) for evaluating and treating patients.

Key Words: Gas exchange, pulmonary, Membrane, diffusion, Single-breath carbon monoxide diffusing capacity, (DL_{CO}), pulmonary function tests, autoimmune diseases.

INTRODUCCIÓN

El Test de respiración única para la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) ha demostrado ser un indicador sensible del intercambio gaseoso, siendo anormal en entidades como enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad pulmonar vascular y enfisema. La capacidad de difusión, la espirometría, y los gases arteriales, son los test de función pulmonar más aceptados y ampliamente usados para la evaluación y tratamiento de pacientes con compromiso pulmonar. Se hace necesario el entendimiento y profundización de los conceptos básicos e interpretativos de estas pruebas diagnósticas que hacen parte del transcurrir diario del reumatólogo y que en su gran mayoría son desconocidas y poco entendidas. En el ámbito de la reumatología, en entidades como la esclerosis sistémica y enfermedades autoinmunes, cobran un valor importante en la detección temprana y seguimiento de los pacientes, siendo de vital importancia el entendimiento de su fundamento e interpretación, que en un contexto clínico nos permiten ofrecer un adecuado tamizaje, seguimiento y pronóstico en este grupo poblacional.

La siguiente revisión se fundamenta en los aspectos fisiopatológicos de la DLCO, así como en las técnicas estandarizadas para su adecuada toma y concepción, culminando con la forma de interpretación de acuerdo a "modelos" de enfermedades que nos orientan hacia una forma interpretativa adaptada y no solo a una descripción tácita del examen, sino por el contrario "analítica" del mismo.

1. HISTORICO

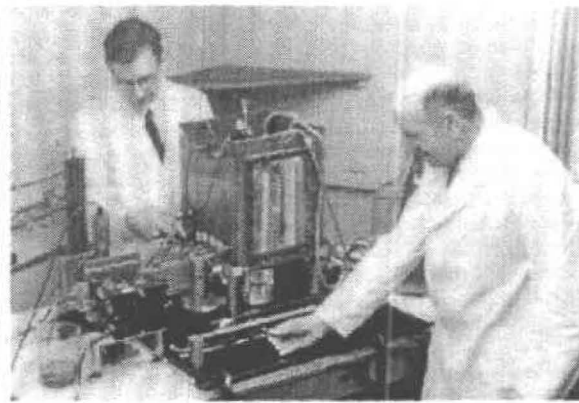
El test de respiración única para capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), también llamado factor de transferencia (TLCO), tiene una larga historia. Desde su nacimiento, fue introducido por Marie y August Krogh en dos publicaciones ¹⁻³ hasta la primera publicación que describe una técnica estandarizada para la medición de la DLCO en 1957 por Ogilvie ⁴. La DLCO fue introducida como un test clínico por Marie Krogh en 1915 ² pero la medida nunca tuvo acogida a causa de lo engorroso de los métodos para la medición del monóxido de carbono. Fisiológicamente, sus medidas mostraron que un oxígeno suficiente (por extrapolación con el CO), difundía pasivamente del gas hacia la sangre sin la necesidad de postular la secreción de oxígeno, la cual era una teoría popular para este tiempo. La técnica de medición postulada para el DLCO fue rechazada hasta el advenimiento del medidor de CO infrarrojo en la década de los 50s. Ogilvie ⁴ publicó una técnica estandarizada para un "Krogh modificado" sobre la medición del DLCO, el cual se convirtió eventualmente en el método de elección en los laboratorios de función pulmonar. La ecuación de Roughton-Forster ⁵ fue un paso importante conceptualmente: dividió los componentes de la difusión del oxígeno (O₂) y del monóxido de carbono (CO) a través de la membrana alveolo-capilar en un componente de membrana (D_M) y el componente de las células rojas ($\theta \cdot V_c$), donde θ es la DLCO (o DL_{O₂}) por ml de sangre (medida in vitro), y V_c es el volumen capilar pulmonar. Esta ecuación fue basada en la cinética del O₂ y CO con la hemoglobina (Hb) en solución y con la sangre total ⁶⁻¹² y sobre la relación de la P_{O₂} alveolar y 1/DLCO. Posteriormente la relación entre DLCO₂ por Lilienthal en 1946 ¹³ y

DLCO fue definida. Más recientemente, la medición de la capacidad de difusión del oxido nítrico (DLNO) ha sido descrita. El componente de membrana ($1/D_M$) de la DLNO y la DL_{O_2} es una parte importante de todo el conjunto de la resistencia a la difusión y para el DLCO $1/\theta - V_c$ probablemente es el factor más importante en la limitación en el paso de la transferencia.

El termino DLCO no es estrictamente hablando, una medida de la capacidad de difusión dado que la "difusión" implica que la captación del CO es atribuible a la difusión sola y el termino "capacidad" implica un límite máximo. Ninguna de estas implicaciones es correcta. El termino factor de transferencia (TLCO) fue propuesto en 1965 y se ha convertido en un término estándar en varios lugares fuera de Norte América¹⁴. El entendimiento de esta prueba aporta importantes conocimientos sobre el comportamiento y pronóstico de entidades reumatológicas que nos competen en el diario transcurrir del ejercicio clínico, lo cual hace necesario sobre su profundización y análisis.

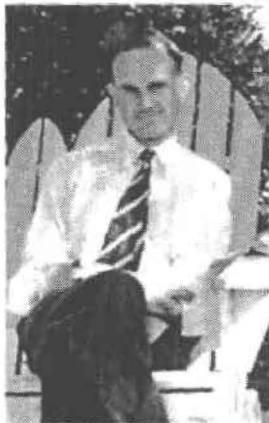


August and Marie Krogh

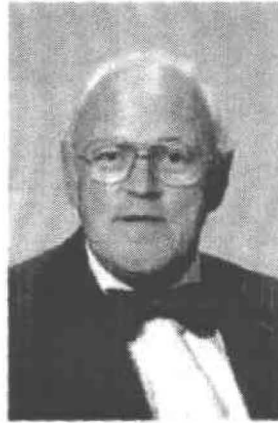


R.E. Forster

F.J.W. Roughton



C.M. Ogilvie



D.V. Bates



H. Hartridge

Fig. 1. August y Marie Krogh fueron los creadores de la técnica de DLCO sb (respiración única) en 1909-15, la versión moderna fue descrita por Ogilvie et al. (1957). La DLCO ss (estado estable) fue propuesta por Bates (1952), Bates et al. (1955, 1956). El análisis de D_M y $\theta - V_c$ fue descrito por Roughton y Forster (1957), y las primeras mediciones de O_2 y CO en combinación con Hb fueron realizadas por Hartridge y Roughton (1923).

2. FISIOLÓGIA DE LA DIFUSIÓN

Para el cumplimiento de la función primordial pulmonar, es decir un adecuado intercambio de gases para suplir las necesidades orgánicas, se necesita que el oxígeno O_2 cruce la membrana respiratoria, para luego disolverse en los tejidos, así entonces difundirse en plasma hacia los capilares pulmonares.

Los fenómenos de transporte son aquellos procesos en los que hay una transferencia neta o transporte de materia, energía o momento lineal en cantidades grandes o macroscópicas. Estos fenómenos físicos tienen rasgos comunes que pueden ser descritos mediante la ecuación diferencial para la propagación unidimensional ¹⁵.

$$\frac{\partial \Psi}{\partial t} = \alpha \frac{\partial^2 \Psi}{\partial x^2}$$

Donde a es una constante característica de cada situación física y Y es el campo correspondiente al fenómeno de transporte de que se trata.

Históricamente, la ecuación que describe la difusión se denomina **ley de Fick**. El campo Y describe la concentración de soluto en el disolvente y la constante $\alpha=D$, siendo D el coeficiente de difusión. La difusión se establece siempre que exista un gradiente o diferencia de concentración entre dos puntos del medio.

La ecuación que describe la conducción térmica se conoce como **ley de Fourier**, en este caso el campo Y es la temperatura T , y el coeficiente $\alpha=K/(rc)$, donde K , es la conductividad térmica, r la densidad, y c es el calor específico del material. La conducción del calor se establece siempre que exista un gradiente o diferencia de temperaturas entre dos puntos de una barra metálica.

El intercambio gaseoso pulmonar depende entonces por propiedades físicas, específicamente por la **DIFUSIÓN**, entendida esta como el movimiento de moléculas individuales desde áreas de alta concentración hacia áreas de baja concentración por un movimiento estocástico ¹⁵.

Los procesos de difusión son entendidos dentro de varias subclases:

1. Los procesos de difusión "en sí", en donde están los elementos de difusión molecular explicados por las leyes de Fick

2. Mecanismos de transmisión del calor y dentro de éstos los procesos:

- Conducción del calor: ley de Fourier, conductividad térmica.
- Convección del calor: Ley de enfriamiento de Newton.

- Radiación térmica: cuerpo negro (leyes de Kirchhoff, Wein y Stefan-Boltzmann).

Procesos de Difusión

Estructura de los procesos de difusión.

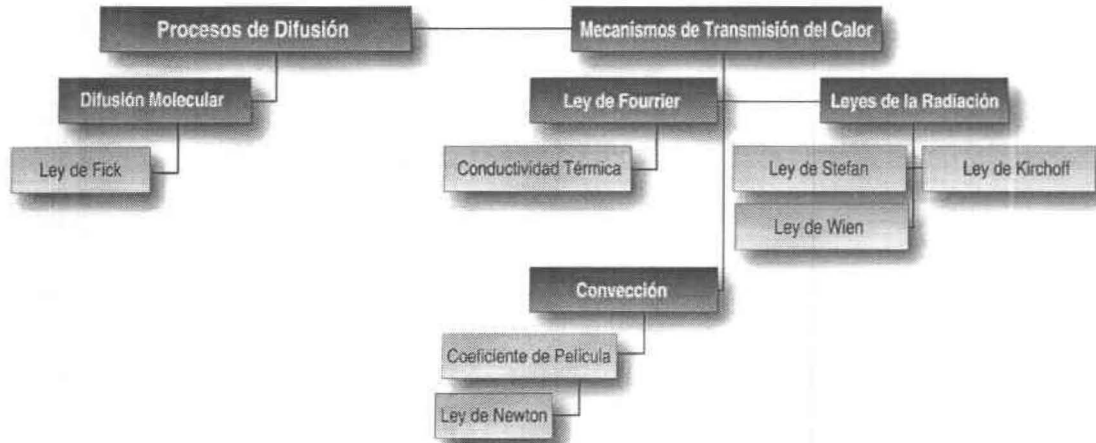


Fig. 2. Esquematización de los procesos de difusión. Nótese dentro de la difusión molecular la ley de Fick.

Modificado de: Lavenda B: *El movimiento browniano*. Investigación y Ciencia. nº 103, Abril 1985.

Los procesos de difusión a nivel pulmonar están expresados por la ley de Fick; (Adolph Fick (1829-1901)) en donde para la explicación de esta ley se hace necesario dar a conocimiento ciertos conceptos:

La experiencia nos demuestra que cuando abrimos un frasco de perfume o de cualquier otro líquido volátil, podemos olerlo rápidamente en un recinto cerrado. Decimos que las moléculas del líquido después de evaporarse se difunden por el aire, distribuyéndose en todo el espacio circundante. Lo mismo ocurre si colocamos un terrón de azúcar en un vaso de agua, las moléculas de sacarosa se difunden por todo el agua. Estos y otros ejemplos nos muestran que para que tenga lugar el fenómeno de la difusión, la distribución espacial de moléculas no debe ser homogénea, debe existir una diferencia, o gradiente de concentración entre dos puntos del medio.

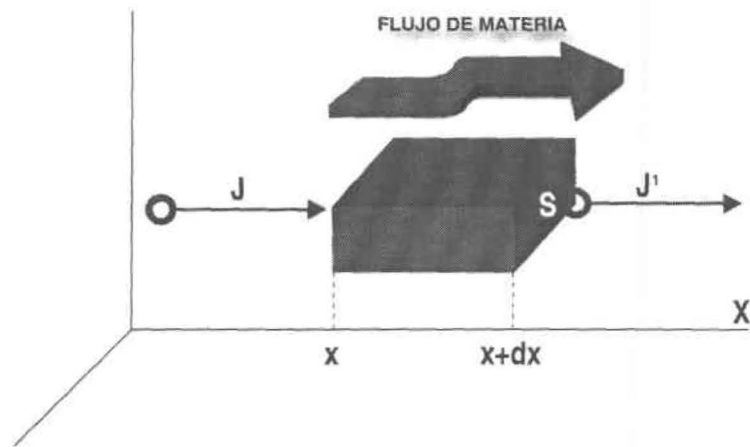


Fig. 3. Esquematación del proceso de difusión.

Modificado de: Lavenda B: *El movimiento browniano*. Investigación y Ciencia. nº 103, Abril 1985

Supongamos que su concentración varía con la posición a lo largo del eje X. Llamemos J a la densidad de corriente de partículas, es decir, al número efectivo de partículas que atraviesan en la unidad de tiempo un área unitaria perpendicular a la dirección en la que tiene lugar la difusión.

El paso de sustancias a través de la membrana implica la existencia de **flujos**; Un **flujo** es la cantidad de sustancia que pasa en dirección perpendicular a través de un área definida de una superficie por unidad de tiempo, y la cual se designa por J y se expresa en *moles/m²/s*, aunque en el caso de membranas celulares se suelen usar unidades modificadas como *moles/s por célula*, *moles/s por litro de células*, etc.; como unidad de tiempo, en lugar de segundos, se pueden usar minutos, horas, días, etc.

La ley de Fick afirma que la densidad de corriente de partículas es proporcional al gradiente de concentración

$$J = -D \frac{\partial n}{\partial x}$$

Si el flujo se expresa en moles/m²/s, D se expresa en m²/s

D= coeficiente de difusión molecular (m²/s).

$\partial n/\partial x$ = Gradiente de concentración.

J = Flujo de partículas, que por unidad de tiempo atraviesan una superficie unidad (1/m²s).

La constante de proporcionalidad se denomina coeficiente de difusión D y es característico tanto del soluto como del medio en el que se disuelve.

La acumulación de partículas en la unidad de tiempo que se produce en el elemento de volumen $S \cdot dx$ es igual a la diferencia entre el flujo entrante $J \cdot S$, menos el flujo saliente $J' \cdot S$, es decir

$$JS - J'S = \frac{\partial J}{\partial x} S dx$$

La acumulación de partículas en la unidad de tiempo es

$$(S dx) \frac{\partial n}{\partial t}$$

Igualando ambas expresiones y utilizando la Ley de Fick se obtiene

$$\frac{\partial}{\partial x} \left(D \frac{\partial n}{\partial x} \right) = \frac{\partial n}{\partial t}$$

Ecuación diferencial en derivadas parciales que describe el fenómeno de la difusión. Si el coeficiente de difusión D no depende de la concentración:

$$\frac{1}{D} \frac{\partial n}{\partial t} = \frac{\partial^2 n}{\partial x^2}$$

Con respecto de la aplicación de la ley de Fick a nivel pulmonar, la sangre debe estar expuesta a una tensión de gas por un tiempo finito para lograr el equilibrio entre dicho gas y las fases líquidas. Así el tiempo requerido para el equilibrio está en función del área de contacto entre el líquido y el gas (área de superficie), la solubilidad, las propiedades de difusión del gas y el gradiente de difusión¹⁶. Normalmente la sangre gasta 0.75 segundos en el viaje de los capilares pulmonares hacia los pulmones¹⁶. Esto expresado según fórmula:

$$V_{\text{gas}} = \frac{A \cdot D \cdot (P_1 - P_2)}{T}$$

Y donde D :

$$D \propto \frac{\text{solubilidad}}{\sqrt{PM}}$$

V_{gas} = volumen de gas que difunde a través de una membrana de tejido por unidad de tiempo (ml/min).

A = área de superficie de la barrera disponible para la difusión.

T = grosor de la membrana.

P₁ - P₂ = diferencia de presión parcial del gas entre la membrana.

PM = peso molecular del gas.

Por tanto, el volumen de un gas por unidad de tiempo a través de la barrera Alveolo-capilar es directamente proporcional a la superficie del tejido, a la

constante de difusión y a la diferencia de presión parcial del gas entre los dos lados, e inversamente proporcional al espesor de la membrana. Esta constante de difusión que depende de las propiedades de la membrana y de cada gas en particular es proporcional a la solubilidad del gas e inversamente proporcional a la raíz cuadrada de su peso ¹⁷.

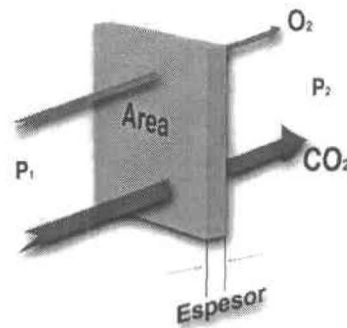


Fig. 4. Difusión a través de una lamina de tejido. La cantidad de gas transferido es proporcional al área (A), a una constante de difusión (D) y a la diferencia de presión parcial (P_1-P_2), e inversamente proporcional al Espesor (T).

Modificado de: Fisiología respiratoria West 7ª edición

La barrera hematogaseosa o alveolocapilar es el punto final donde se realiza este intercambio gaseoso. Se compone de una capa fina de 0.3 mm de grosor, conformada por el surfactante pulmonar, la célula epitelial alveolar, la membrana basal, el intersticio, el endotelio vascular y el plasma ¹⁸. (Figura5).

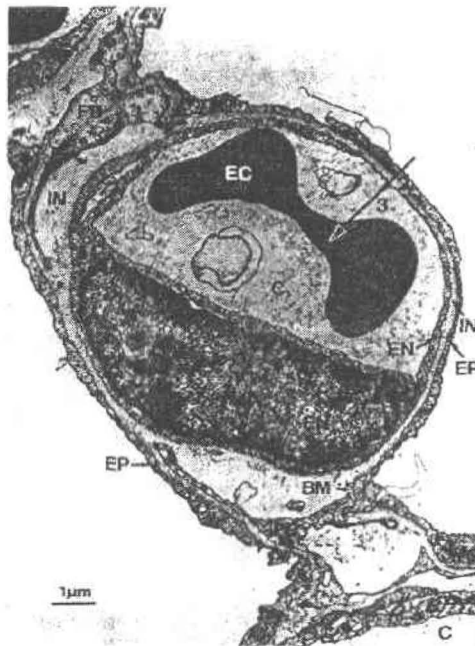


Fig 5. Micrografía electrónica mostrando un capilar pulmonar (C) en la pared alveolar. La flecha indica el trayecto de difusión desde el aire alveolar hasta el eritrocito (EC) y comprende la capa de sustancia tenso activa (no mostrada), el epitelio alveolar (EP), el intersticio (IN), el

endotelio capilar (EN). También se visualizan los fibroblastos (FB) y la membrana basal (BM). Tomado de: Fisiología respiratoria West 7ª edición

Para realizar este correcto intercambio gaseoso se requiere una adecuada ventilación alveolar, una correcta difusión de gases entre los alvéolos y los capilares, un correcto aporte sanguíneo pulmonar y una correcta concentración de hemáties y hemoglobina.

Para realizar estas mediciones el gas utilizado debe cumplir dos funciones fisiológicas básicas: 1) Capacidad de difusión a través de la barrera alveolo-capilar y 2). Capacidad de transporte por la hemoglobina ¹⁸.

Los gases que poseen estas propiedades son el oxígeno (O₂) y el monóxido de carbono (CO). Éste último tiene alta solubilidad, (20 veces más soluble que el oxígeno) y es 210 veces más afín por la hemoglobina, combinándose químicamente a esta; la presión parcial del CO de la sangre capilar pulmonar no se aproxima a la presión parcial del mismo en los alvéolos en el tiempo que la sangre queda expuesta al CO alveolar ¹⁷.

3. LIMITANTES DE LA DIFUSIÓN Y LA PERFUSIÓN:

El monóxido de carbono se desplaza por la barrera hemato-gaseosa desde el gas alveolar hasta la célula; esto lo hace con gran afinidad por la hemoglobina y con gran captación del gas por la célula sin aumentar la presión parcial. Por tanto la cantidad de CO que pasa a la sangre se limita por las propiedades de difusión y no por la cantidad de sangre ¹⁹.

En ejercicio severo el flujo sanguíneo pulmonar se aumenta, y el tiempo de paso del eritrocito por el capilar es de $\frac{3}{4}$ de segundo y se puede reducir hasta $\frac{1}{3}$ de este valor; así el tiempo disponible para la oxigenación es mucho menor. La transferencia de CO está limitada básicamente por la difusión siendo entonces el gas ideal para la evaluación de dicha propiedad. (Figura 6)

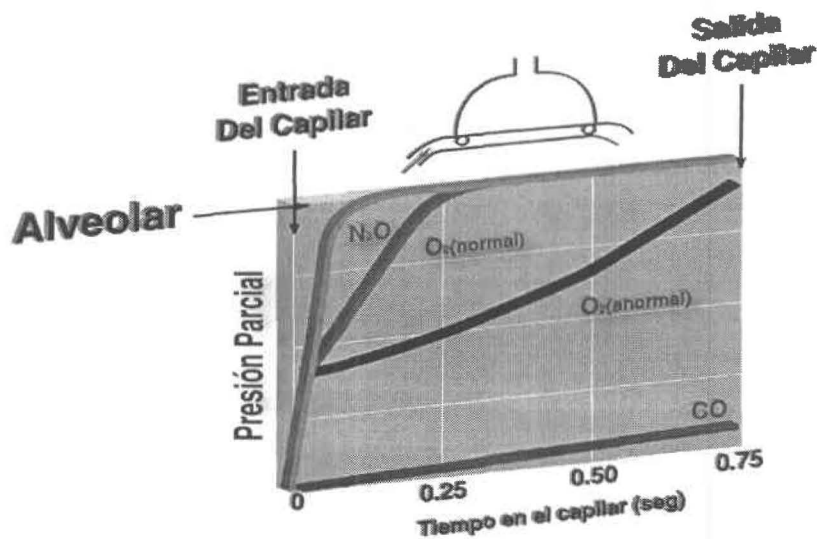


Figura 6. Captación de monóxido de carbono, óxido nitroso y oxígeno a lo largo del capilar pulmonar. La presión parcial en sangre del óxido nitroso alcanza la del gas alveolar de manera muy temprana en el capilar, así la transferencia de este gas está limitada por la perfusión. En cambio, la presión parcial del monóxido de carbono está casi sin cambios y la transferencia está limitada por la difusión. La transferencia del oxígeno puede ser limitada por la perfusión o parcialmente por la difusión dependiendo de las condiciones.

Modificado de: Fisiología respiratoria West 7ª edición

La barrera hemato-gaseosa anatomopatológicamente es muy compleja y no es posible medir su grosor y área in vivo por tanto se puede reformular la ecuación de Fick:

$$V_{\text{gas}} = D_L \cdot (P_1 - P_2)$$

Donde D_L es la capacidad de difusión del pulmón; incluye superficie, grosor y propiedades de difusión de la lámina y el gas. Así mismo la presión parcial del CO en sangre capilar es muy pequeña y se puede despreciar así:

$$D_L = V_{\text{CO}} / (P_1 - P_2)$$

Reexpresando:

$$D_L = V_{\text{CO}} / P_A \text{ CO}$$

Entonces la capacidad de difusión del pulmón para el CO es el volumen de CO expresado en mililitros por minuto por cada milímetro de mercurio (mmHg) de presión parcial alveolar.

4. ÍNDICES DE REACCIÓN CON LA HEMOGLOBINA

La distancia desde la pared alveolar hasta el centro del glóbulo rojo excede a la pared de la misma y algo de la resistencia a la difusión esta dentro del capilar. Existe la resistencia causada por la tasa o índice de reacción finita del CO con la hemoglobina dentro del glóbulo rojo. Así la captación de CO se produce en dos etapas: 1). Difusión del CO a través de la barrera hematogaseosa (incluido plasma e interior del eritrocito) y 2). La reacción del CO con la hemoglobina. Es posible sumar las dos resistencias para obtener una resistencia "total"¹⁹.

Recordando la fórmula:

$$D_L = V_{\text{gas}} / (P_1 - P_2)$$

La inversa de D_L es la diferencia de presión dividida por el flujo y es análoga a la resistencia eléctrica, por tanto la resistencia de la barrera hematogaseosa es $1 / D_M$ ($M =$ membrana). El índice de reacción del CO con la hemoglobina es igual a θ (tasa en ml por min de CO que se combina con un ml por mmHg de presión parcial de CO). Esto es análogo a la "capacidad de difusión" de un ml de sangre si se multiplica por el volumen de sangre capilar (V_C), esto da la "capacidad de difusión" efectiva del índice de reacción del CO con la hemoglobina. El inverso de esta describe la resistencia de la reacción: $1 / (\theta \cdot V_C)$, por tanto la resistencia total es: (Figura 7)¹⁸.

$$1/D_L = 1/D_M + 1/(\theta \cdot V_C)$$

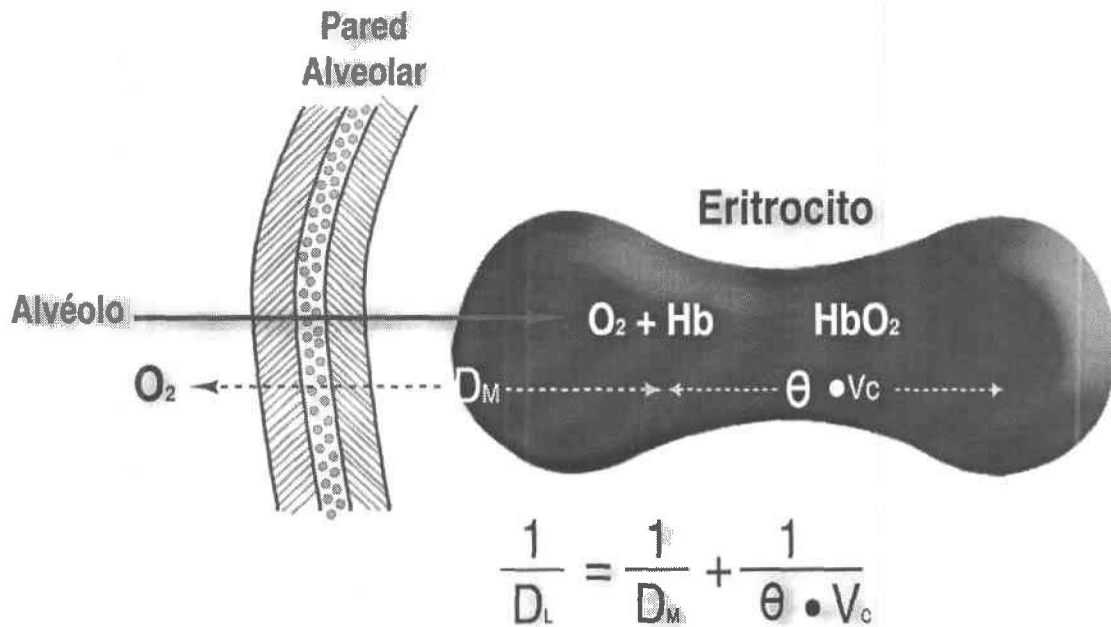


Figura 7. Capacidad de difusión del pulmón D_L . Está conformado por dos componentes, el primero relacionado con el proceso de difusión en sí y el otro relacionado al tiempo que toma el O_2 o el CO en reaccionar con la hemoglobina.

Modificado de: Fisiología respiratoria West 7ª edición

Las resistencias de la membrana y los componentes de la sangre son casi iguales, así la reducción del volumen de sangre capilar puede reducir la capacidad de difusión del pulmón. El θ para el CO está disminuido si se respira una mezcla rica en O_2 , y la capacidad de difusión medida se reduce con la inhalación de oxígeno; por tanto se puede determinar por separado D_M y V_C mediante la capacidad de difusión de CO para varios valores de PO_2 ²⁰.

5. COMO REALIZAR ADECUADAMENTE LA DIFUSION DE MONOXIDO DE CARBONO

La eficiencia pulmonar para transportar el oxígeno a través de la membrana alveolo capilar a la hemoglobina dentro del eritrocito es evaluada por medio de la difusión de monóxido de carbono (DLCO) ya que este compuesto sigue la misma vía del oxígeno y su captación es relativamente fácil de seguir, aunque guarda diferencias con el mismo con respecto a su solubilidad en los gases

dentro de los fluidos intracelulares y en cuanto a su afinidad con la hemoglobina ¹⁹.

Hay otros métodos aparte de la respiración única de DLCO para medir el transporte de monóxido de carbono pero actualmente es el método de respiración única de DLCO el de más aceptación clínica por: ²⁰.

1. Tener más amplia difusión.
2. Se ha estandarizado por varias sociedades respiratorias y del tórax.
3. Hay valores de referencia ampliamente aceptados.
4. La mayoría de sistemas comerciales usan este método.
5. Varios estudios clínicos respaldan su uso.

Para la realización adecuada del examen se debe tener en cuenta el cálculo de la capacidad de difusión, medición de la capacidad de difusión, la calibración de equipo.

Lo que se intenta conocer es cuánto del CO inhalado pasa a la sangre. Dado que otros mecanismos como la avidéz de la hemoglobina para el CO, el volumen capilar y las anomalías ventilación / perfusión (V/Q) y no la mera difusión, son el mecanismo principal por el cual la DLCO se altera, algunos autores prefieren denominar a este parámetro como TLCO cambiando la palabra difusión por transferencia ya que este se ajusta mejor a la alteración fisiopatológica ¹⁴. De hecho si tenemos en cuenta que la capacidad de difusión del CO (DLCO) es la conductancia (inversa de la resistencia) del CO para llegar desde el alveolo a la sangre y que las barreras que el CO debe atravesar para llegar desde el alveolo hasta la sangre constituyen resistencias en serie y si consideramos que la resistencia total (1/DLCO) es la suma de 2 componentes, entonces la resistencia de la membrana alveolo capilar (1/Dm) y la resistencia de la sangre (1/θ*Vc) podemos expresarla como: ¹⁸.

$$1/DL = 1/Dm + 1/ \theta * Vc$$

Donde Vc es el volumen capilar pulmonar y θ una constante que representa la capacidad de ganancia de CO por cada unidad de volumen de sangre. Obviamente como difusión solo puede ser considerado el primero de los términos de la suma ya que el segundo (1/ θ*Vc) afecta la transferencia del CO pero no puede ser considerado como difusión, entendida como pasaje de un gas a través de una membrana ²⁰.

5.1. Cálculo de la Capacidad De Difusión

El test de respiración única DLCO es un método ampliamente distribuido con sistemas computarizados para el procedimiento. Se dispone de un gas trazador (helio-He, metano-CH₄ o neón-Ne) que además se usa para medir la dilución

inicial del CO inhalado y estimar el volumen alveolar. La ecuación fundamental para calcular DLCO es ²⁰:

$$D_{LCO} = \frac{\dot{V}_{CO}}{P_{ACO} - P_{\bar{t}CO}}$$

\dot{V}_{CO} : Tasa de desaparición de CO

P_{ACO} : Concentración alveolar de CO determinada al medir el gas exhalado después de despejar el espacio muerto (tráquea y vías aéreas superiores)

$P_{\bar{t}CO}$: Presión parcial de CO sanguínea que se aproxima a cero. Con lo que queda la ecuación así:

$$D_{LCO} = \frac{\dot{V}_{CO}}{P_{ACO}}$$

En estados Unidos la unidad de DLCO es mL CO /min/ mm de Hg; la unidad del sistema internacional es mmol/min/ kPa. (El pascal (Pa) es la unidad de presión del Sistema Internacional de Unidades. Se define como la presión que ejerce una fuerza de 1 newton sobre una superficie de 1 metro cuadrado normal a la misma) y en Europa el test se llama factor de transferencia de CO. La siguiente ecuación convierte entre las 2 unidades:

$$D_{LCO} = 2.986 \times T_{LCO(SI)}$$

5.2 Medida de la Capacidad De Difusión

El sujeto inhala un gas de prueba que contiene 0.3% de CO y un trazador (usualmente 0.3% CH₄, 0.5% Ne, 1-5% He). Las medidas se realizan con las concentraciones exhaladas de CO y el trazador después de una pausa respiratoria de cerca de 10 segundos.

La Sociedad Americana Del Tórax (ATS) ²¹ ha estandarizado estas técnicas permitiendo la comparación de medidas entre los diferentes laboratorios de función pulmonar, aunque se encuentran diferencias entre observaciones individuales con una variación hasta de un 50%, explicadas por diferencias técnicas del procedimiento que disminuyen cuando se corrigen ²².

Los factores de interacción en las medidas son:

1. Paciente y dispositivo: Con respecto al paciente no debe haber ingerido ningún alimento en las 2 horas previas, realizado ejercicio extenuante, presentado infecciones respiratorias recientes o consumido bebidas alcohólicas. El paciente debe tener acceso a un espirómetro para el cálculo de la Capacidad Vital (CV) y prestar colaboración siguiendo las instrucciones.
2. Técnico y paciente: Al paciente se le debe explicar claramente el procedimiento con el fin de obtener buenos resultados.
3. Técnico y dispositivo: Realizar las calibraciones respectivas, observar en la pantalla los patrones de respiración antes de realizar el test, etc.

Antes de la realización de la prueba se debe calibrar la precisión de las medidas del instrumento acerca del tiempo y volumen de los gases evaluados²³.

Los pasos son:

1. Paciente sentado en posición cómoda en un cuarto cerrado.
2. Ocluidores nasales.
3. Colocar mascarar faciales conectadas a válvulas.
4. Pre-respiración : se le indica a paciente exhalar (activación de las válvulas) e inhalar completamente el gas de prueba en menos de 2 segundos
5. Evitar maniobras de Valsalva (disminuye la sangre al pulmón y disminuye los valores de DLCO) y de Müller (recluta sangre al pulmón y aumenta los valores de DLCO).
6. Periodo de pausa respiratoria de 10 segundos.

Los dispositivos pueden mostrar en la pantalla las curvas respiratorias y representar la pausa inspiratoria. La American Thorax Society (ATS) recomienda 5 minutos de periodo de espera entre mediciones para facilitar el lavado del gas en los pulmones y el circuito ²¹.

Los resultados pueden ser afectados por variables dependientes de la técnica:

1. **Volumen inspirado:** Es crítico para la prueba. Si la inhalación es menor del 90% de la capacidad vital de DLCO medida en el paciente puede ser inapropiadamente baja con mal interpretación en los resultados

2. **Duración de pausa respiratoria y método de cálculo:** en 1987 se recomiendan las guías de Ogilvie o de Jones y Mead ²⁴ para medir el tiempo de pausa respiratoria ya que producen tiempos de pausa dentro de 1%. Las guías de la ATS recomiendan éste método ya que dan menos sobre estimación del DLCO cuando hay obstrucción de la vía aérea.
3. **Condición de la pausa respiratoria:** debe ser relajada contra la glotis o válvula cerrada y evitar las maniobras de Valsalva o de Müller
4. **Volumen de lavado suficiente:** es importante ya que la contaminación del gas alveolar con el gas experimental dentro del espacio aéreo puede incrementar las concentraciones del gas trazador y CO en la muestra alveolar, causando subestimación de la DLCO ²³. Los volúmenes de lavado excesivos retardan la muestra alveolar, incrementan el tiempo de pausa respiratoria y causan subestimación del valor de DLCO. La recomendación es usar un volumen de lavado de 0.75 a 1 litro
5. **Análisis del gas:** el gas inspirado es una mezcla que contiene CO, oxígeno, nitrógeno y un gas trazador. Existen varios tipos de analizadores de CO incluyendo absorción por infrarrojo, células electroquímicas, cromatografía de gases, y espectrómetro de masas. El analizador de absorción infrarrojo es el más comúnmente usado, aunque el analizador utilizado puede variar según el gas trazador empleado ²³.
6. **Método de medición del volumen alveolar:** el método más usado es el que calcula el volumen alveolar en una respiración única por medio del cálculo del volumen inspirado (por Concentración del gas trazador inspirado/Concentración de la muestra del gas trazador alveolar) ²¹.
7. **Sistemas de análisis computacional:** El software empleado para el cálculo de DLCO puede alterar los resultados, causando hasta un 40% de diferencia en los resultados ²⁵.
8. **Altitud y el gas de prueba:** La capacidad de difusión incrementa cuando la presión inspirada de oxígeno cae, ocasionando un cambio de 0.31% por cambio de mmHg en la presión de oxígeno. Las recomendaciones actuales indican tener un 17 a un 18% de oxígeno en el gas de evaluación, y la ATS recomienda 21% de oxígeno para laboratorios a nivel del mar. Un método alternativo para controlar el efecto de la altitud en la DLCO al usar una mezcla de gas al 21% es usar la siguiente ecuación: $DLCO_{ajustado} = DLCO \times (1 + 0.0031 \times [Po_2 - 150])$ (Po_2 estimada = $0.21 \times [PB - 47]$) ²¹.

5.3. La forma de obtener una buena medida de la CV: Depende de la calidad en la realización de la espirometría:

- a. Inspiración completa
- b. Espiración forzada rápida
- c. Exhalación mínimo en 6 segundos.
- d. Al menos 3 ensayos aceptables
- e. La reproducibilidad de los 2 mejores ensayos debe ser +/- 200 mL de la capacidad vital forzada y del volumen expirado forzado en el primer segundo

Los resultados se afectan por las siguientes variables fisiológicas:

1. **Concentración de hemoglobina:** la capacidad de difusión varían de acuerdo a la concentración de hemoglobina. Las guías actuales de la ATS recomiendan la aproximación de Cotes²¹, como se explica en adelante.
2. **Concentración de carboxihemoglobina:** las concentraciones de COHb reducen la DLCO en dos formas, primero reduciendo los sitios disponibles para unión a la Hb y segundo incrementando la presión parcial de CO en la sangre alveolo capilar. Por tanto esto debe ser ajustado especialmente en pacientes fumadores por medio de la siguiente fórmula:
$$\text{DLCO ajustada para COHB} = \text{DLCO medida} (1 + [\% \text{COHB}/100])$$
3. **Ritmo circadiano:** La capacidad de difusión presenta disminuciones de 1 al 2% por hora de 9:30am a 9:30pm²⁶.
4. **Embarazo y ciclo menstrual:** Se pueden observar valores elevados antes de la menstruación con disminución durante los 5 a 10 días después del inicio de la misma, sin relación con el cambio en la concentración de Hb²⁷.
5. **Género y Etnia:** la DLCO es más baja en mujeres que en hombres y es más baja en negros que en blancos²⁸.
6. **Volumen alveolar:** La capacidad de difusión varía con la profundidad en la inspiración aumentando en relación con el volumen inspiratorio y el volumen alveolar, por tanto se deben ajustar los resultados al volumen alveolar²⁹.
7. **Ejercicio:** La capacidad de ejercicio incrementa un 30 – 40 % la DLCO^{30,31}.
8. **Posición Corporal:** La capacidad de difusión disminuye con los cambios de posición desde supino a la sedestación, por lo que se recomienda al paciente permanecer sentado 5 minutos antes de comenzar la prueba^{32,21}.
9. **Broncodilatadores:** los cambios pueden ser de poca importancia pero pueden cobrar relevancia en pacientes asmáticos³³.

5.4. Calibración Del Equipo

Es un elemento esencial para el control de calidad y precisión de las medidas. La ATS²¹ recomienda calibración diaria por lo menos 2 veces al día en equipos de gran uso. Gran parte de los equipos actuales realizan auto calibraciones antes de cada prueba. Esto reduce problemas asociados con desviación y salida de gases que alteran los resultados. Sin embargo los sensores de flujo y de volumen no son recalibrados antes de cada test y esto se debe realizar igualmente a diario por lo menos 2 veces al día. Esto se realiza por medio de una jeringa de 3 L que asegura una buena calibración, permitiendo más exactitud en las medidas.

Los cálculos de la DLCO tienen en cuenta las medidas de presión barométrica y de la temperatura en el laboratorio de función pulmonar y deben ser evaluados cuidadosamente para que no afecten de forma significativa los resultados (p. ej. variaciones en la T° del laboratorio de 1 °C introducen 0.67 % de error en la estimación de DLCO).

Si los sistemas de medición de volúmenes inspirados no son adecuadamente calibrados ocurren una serie de problemas como son ²⁰:

1. El volumen inspiratorio puede ser erróneo produciendo la aceptación o rechazo de una maniobra basado en los criterios del 90% de la capacidad vital
2. Si el volumen inspiratorio es mal calculado entonces el volumen alveolar puede ser incorrecto
3. DLCO puede ser incorrectamente calculado
4. Las válvulas pueden no estar abiertas en el momento o volúmenes correctos.

Un problema ocasionalmente encontrado es la inadecuada configuración del dispositivo, cuando está en modo de espirómetro o para el cálculo de DLCO. Estos cambios en la configuración física pueden alterar las características de configuración de volumen.

Una simple revisión de la calibración de volumen de la DLCO puede ser un test de DLCO con jeringa de 3 litros. El primer montaje del sistema se hace con un paciente normal. El siguiente paso es con una jeringa de 3 litros a la máscara. Cuando la jeringa está completamente vacía se comienza la maniobra de inhalación de DLCO. El retiro de los 3 litros de la jeringa dura aproximadamente 10 segundos. El volumen inspirado medido debe ser 3 litros multiplicado por un factor de corrección que convierte a ATPD (temperatura y presión ambientales en condiciones secas) o BTPS (presión y temperatura corporal saturadas). Este factor normalmente es de 1.10, con un volumen inspiratorio de aproximadamente 3.3 litros.

Un nuevo dispositivo es disponible para evaluar la precisión de instrumentos de DLCO ³⁴. Usa jeringas de precisión en asociación con gases mixtos y volúmenes con concentraciones de gas simulados que han sido medidos en controles humanos. Un software calcula y graba los valores medidos por el instrumento y reporta las diferencias para cada aspecto evaluado en la DLCO.

5.5. Optimización del Procedimiento

El volumen de lavado es un volumen de gas que debe ser evacuado de los pulmones. Las recomendaciones de la ATS indican un volumen de lavado mínimo de 750 ml. Algunos instrumentos usan analizadores rápidos de gas que

muestran las curvas de concentración de gases y permiten al técnico ajustar el volumen de lavado. Para estos tipos de instrumentos el volumen de lavado es ajustado cuando la concentración del trazador alcanza una meseta y la concentración de CO indica el gas alveolar.

Obtener una muestra representativa de gas alveolar es la clave para obtener una medida representativa de DLCO. Cuando los analizadores rápidos de gas son usados y se grafican los comportamientos de los resultados obtenidos, se determina si la muestra de gas es la correcta parte del volumen de gas exhalado simplemente por inspección visual de las curvas. Entre 0.75 y 1.5 litros de gas deben ser usados para el análisis. Si las curvas no son disponibles podemos asumir que los volúmenes de lavado y de muestra son apropiados y que las medidas de concentración de gas fueron hechas correctamente.

Alcanzar un buen control de los aspectos técnicos del test de DLCO es el primer paso para alcanzar excelentes resultados.

El control de calidad de las pruebas de DLCO incluye una evaluación inmediata de la prueba y una reproducibilidad de múltiples pruebas. La evaluación inmediata incluye ²⁰:

1. Inhalación de por lo menos el 90% de la capacidad vital
2. Inhalación rápida y suave en menos de 2 segundos
3. Pausa inspiratoria de 10 segundos
4. Evitar maniobras de Valsalva o de Müller
5. Rápida exhalación
6. Revisar volúmenes de lavado y de muestra (si el dispositivo lo permite)
7. Esperar por lo menos 2 minutos entre 2 pruebas de DLCO

La reproducibilidad se evalúa por medio de ²⁰:

1. Practicar por lo menos 2 pero no más de 5 pruebas de DLCO
2. La evaluación es completa cuando las 2 pruebas están dentro del 10% o 3 unidades de DLCO (ml CO/min/mmHg) de cada otra
3. El valor del DLCO reportado es el promedio de las dos pruebas que cumplan los criterios de reproducibilidad. Sin embargo si las 5 pruebas son practicadas y no están dentro de criterios de reproducibilidad los valores reportados son el de las dos pruebas que en promedio tienen altos volúmenes inspiratorios.

Siguiendo estos simples procedimientos de control de calidad se podrá reducir el ruido en la información logrando valores precisos de DLCO, permitiendo un mejor diagnóstico y evaluación de los cambios o tendencias de los pacientes evaluados.

La elección de los valores de referencia de DLCO es hecho por el laboratorio individualmente. Cada personal de laboratorio con su director médico debe elegir su ecuación de referencia y documentar adecuadamente su decisión ³⁵.

Finalmente se expone las diferencias más significativas con respecto de la técnica y obtención de la DLCO en comparación a las dadas por la ATS y la European Respiratory Society (ERS), (Tabla 1).

TABLA 1: Comparación de las guías de recomendaciones para tener en cuenta en el momento de realizar el test de respiración única para la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) dadas por American Thoracic Society (ATS) ²¹ y la European Respiratory Society (ERS) ³⁶.

ORIGEN VARIABILIDAD TLCO	RECOMENDACIONES ATS	RECOMENDACIONES ERS
Condiciones para medida	No tener ejercicios extenuantes en 2 horas previas después de una comida ligera. El sujeto debe estar sentado 5 min. antes de la prueba.	El sujeto debe estar lo min. antes de la prueba en reposo, en estado post absoritivo y hacer la prueba sentado recto.
Fumar	No fumar 24 horas antes.	No fumar el día del test.
% de oxígeno en mezcla de gas	21% de O ₂ a nivel del mar, e incrementar PIO ₂ de 150mmHg a altitudes nivel del mar	17-18% de oxígeno
Maniobra inspiratoria	Inspiración deberá ser <2.5 seg. En sujetos sanos; <4 seg. En sujetos con Obstrucción moderado o severo. Inspiración debe ser >90% de CV medida previamente.	Inspiración de 2-4 seg. Inspiración debe empezar a VR y variar hasta u 5-10% de TLC
Mantenimiento de respiración	El sujeto debe relajarse en contra de una válvula cerrada o Glotis cerrada. Maniobra de Valsalva se debe evitar	Presión intrapulmonar deberá ser cercana a la presión atmosférica
Duración de apnea y cálculos de tiempo de apnea	Duración de apnea 9-11seg. Cálculos de tiempo: Jones y Meade	Duración de apnea: 10 mas o menos 2. Calculo adecuado: Jones y Meade.
Maniobra espiratoria	Espiración debe ser tranquila, sin indecisión o interrupción	No especificada
Volumen de lavado de espacio muerto	En instrumentos estándar el volumen será de 0.75 a 1.0 Lt. Si CV en <2.0Lt el volumen de lavado será de 0.5 Lt	El volumen de lavado será de 0.75 a 1.0 Lt.
Tamaño de muestra alveolar	Una muestra entre 0.5 y 0.75Lt Deberá ser recolectada en 4 seg.	Una muestra entre 0.5 y 0.75Lt Deberá ser recolectada en <3 seg.
Intervalo entre pruebas	Al menos 4 min.	Al menos 4 min.
Volumen alveolar- Método de respiración medida	Medir un VA de respiración única en todos los sujetos	Puede ser un VA de respiración única o un VA calculado por adición de volumen inspirado a volumen residual medido por dilución de circuito cerrado de He.

5.6 Indicaciones ^{37,38}

1. Evaluación y seguimiento de patologías que afectan el parénquima pulmonar (sarcoidosis, neumoconiosis, entre otras).
2. Evaluación y seguimiento de pacientes con enfisema.
3. Diferenciación entre bronquitis crónica, enfisema y asma.
4. Evaluación de la afectación pulmonar en las Enfermedades del tejido conectivo.
5. Evaluación de las enfermedades cardio-vasculares.
6. Predicción de saturaciones arteriales durante el ejercicio en pacientes respiratorios.
7. Evaluación de disfunción e incapacidad.
8. Evaluación de la posible afectación pulmonar por agentes quimioterapéuticos u otros fármacos.
9. Evaluación de la hemorragia pulmonar.

5.7. Contraindicaciones

A. Contraindicaciones absolutas:

1. la presencia de toxicidad de monóxido de carbono
2. niveles peligrosos de desaturación de la oxihemoglobina sin oxígeno suplementario.

B. Contraindicaciones relativas:

1. Confusión mental o incoordinación muscular que impiden al sujeto realizar la maniobra o incapacidad para mantener la boquilla del instrumento completamente cubierta por la boca.
2. Una comida grande o el ejercicio vigoroso inmediatamente antes del test.
3. Fumar 24 horas antes de realizarse la prueba puede tener un efecto directo sobre DLCO independiente del efecto de COHb
4. Volúmenes pulmonares disminuidos que no rendirían resultados válidos de la prueba.
5. Dispositivos que se calibran inadecuadamente o la no disponibilidad de un operador calificado.

5.8. Metodología

La maniobra consiste en dar a inhalar toda la capacidad vital del paciente hasta llegar a capacidad pulmonar total, con un gas que tiene una concentración conocida de CO, esperar un tiempo hasta la espiración, habitualmente 10 segundos y analizar la concentración de CO en el gas espirado ²⁰. Es evidente que la concentración de CO del gas inhalado no es la que se va a encontrar en

el alvéolo disponible para pasar a la sangre, sino que ese gas sufrirá una dilución cuando se ponga en contacto con el gas del volumen residual pulmonar del paciente. Por lo tanto debemos agregar a la mezcla de gas inspirado otro componente que se diluya igual que el CO pero que no pase a la sangre, es decir un gas inerte, de modo que el análisis del gas espirado permita inferir cuanto se ha diluido el CO y por lo tanto cual era su concentración en el gas alveolar antes de que comenzaran a transcurrir los 10 segundos.

La diferencia entre la concentración inicial (CO 0) y la final (CO 1) es lo que se ha transferido a la sangre durante el tiempo determinado (BHT), eso se expresa como el cociente:

$$kCO = \log_e[CO_0/CO_1]/BHT$$

Los parámetros de mayor relevancia clínica obtenidos son: 1) la DLCO, cuyas unidades de medida son ml/min/mmHg o mmol/min/kpa, 2) el volumen alveolar (VA) y 3) el coeficiente de transferencia (Kco) que se obtiene a partir del cociente entre la TLCO y el VA. La DLCO puede dividirse en dos componentes, el factor membrana (Dm) y el factor capilar (Qc) que se relacionan según la siguiente ecuación: $1/TLCO = 1/Dm + 1/Qc$, donde Q representa la velocidad de reacción entre el CO y la hemoglobina. La medición tanto la Dm como el Qc se realizan fácilmente, utilizando la misma técnica que para el cálculo de la DLCO pero con una mezcla diferente de gases conteniendo un 8% de He, un 0.3% de CO y un 92% de O₂.

Como conocemos la dilución que ha sufrido el gas inerte, el que generalmente es CH₄ o helio, podemos determinar aproximadamente el volumen total del gas alveolar (VA), pero al ser una respiración única es improbable que el gas inspirado se diluya en todo el volumen pulmonar residual donde los sectores del pulmón que tienen relación V/Q muy baja (es decir están mal ventilados), difícilmente equilibran su mezcla gaseosa con el gas inspirado.

Conocer el VA nos permite calcular el valor de la TLCO y en su forma simple:

$TLCO = kCO \cdot VA$, de donde se deduce:

$$TLCO = [kCO \times VA \text{ STPD}] / [PB - PH_2O]$$

Desde que Marie Krogh¹⁻³ describiera el test en 1915 hasta finales de los 80 se analizaban ambos componentes del test, en los comienzos de los 90 se relativizó el análisis del kCO³⁹ poniéndose énfasis solo en la TLCO, recientemente Hughes y Pride (40) revaloraron el análisis del kCO. Respecto a

esta controversia, lo primero que aparece es que lo que estamos midiendo inicialmente son el kCO y el VA y calculamos la TLCO por lo tanto no parece adecuado analizar el comportamiento solo de la TLCO.

El kCO es el promedio de todos los kCO de los alvéolos individuales que estén ventilados. Dicho de otra manera los alvéolos normales con $V/Q = 1$ tendrán un determinado kCO y contribuirán al kCO global de acuerdo a su mayor o menor predominio en la distribución total de alvéolos.

Los alvéolos pobremente ventilados en relación a su perfusión, es decir los alvéolos con V/Q bajo, tendrán un kCO alto por dos razones, la primera es que tendrán más oferta de sangre para llevarse el CO y la segunda es que tendrán más oferta de superficie de membrana para la difusión del CO. La contribución de estos alvéolos con V/Q bajo al kCO global también dependerá del número relativo de unidades alveolares bajo esta condición. Los alvéolos con un V/Q de infinito es decir aquellos con 0 ventilación, perfundidos o no, no se manifiestan en el kCO, es decir que el kCO y la TLCO son insensibles a las unidades alveolares que funcionan como shunt.

Los alvéolos ventilados pero pobremente perfundidos, es decir con V/Q alto, tienen un kCO bajo por las razones exactamente opuestas a las antes analizadas. Su contribución al kCO total también estará en función de su peso específico en la distribución de este tipo de unidades dentro del conjunto de las unidades alveolares.

Desde que este test se utiliza se sabe que en sujetos normales, tanto el kCO como la TLCO cambian en la medida que cambia el volumen de aire de los pulmones, el volumen de sangre que pasa por los pulmones y la concentración de hemoglobina en sangre. Esta relación se muestra en las tres siguientes gráficas (de Hughes y Pride) ⁴¹.

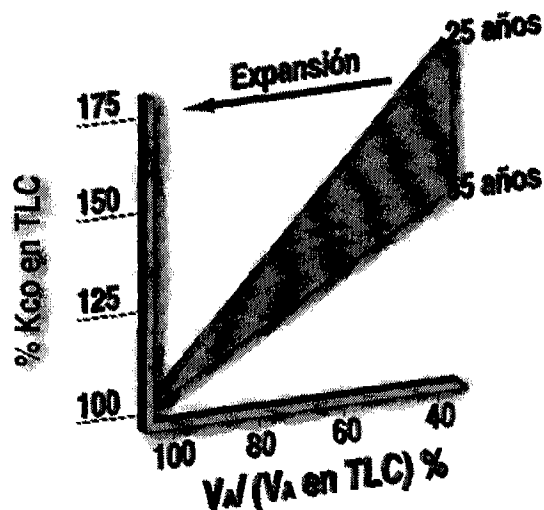


Fig 8: Relación entre el kCO y el volumen alveolar. El kCO aumenta en la medida que cae el VA, llegando a aproximadamente 150 % (dependiendo de la edad) para un VA del 40%. Cuando las unidades alveolares están sobre insufladas con VA mayor al 100% el kCO teórico cae por debajo del 100%.

Modificado de: Hughes J. Pride N. In defence of the carbon monoxide transfer coefficient KCO (TLVA) Eur Respir. J. 2001;17:168-174

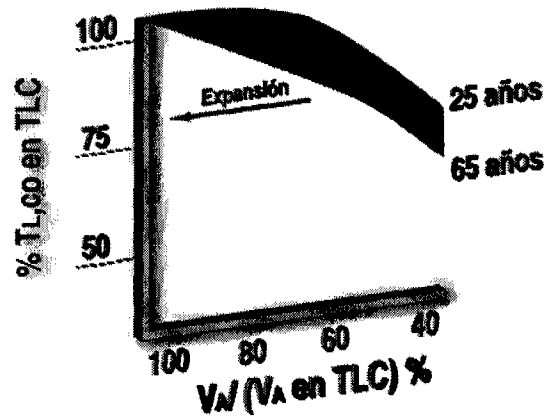


Fig. 9: Relación entre TLCO y VA. La TLCO disminuye ligeramente hasta un VA del 80% incrementando la pendiente de caída a menores volúmenes pulmonares.

Modificado de: Hughes J. Pride N. In defence of the carbon monoxide transfer coefficient KCO (TLVA) Eur Respir. J. 2001;17:168-174

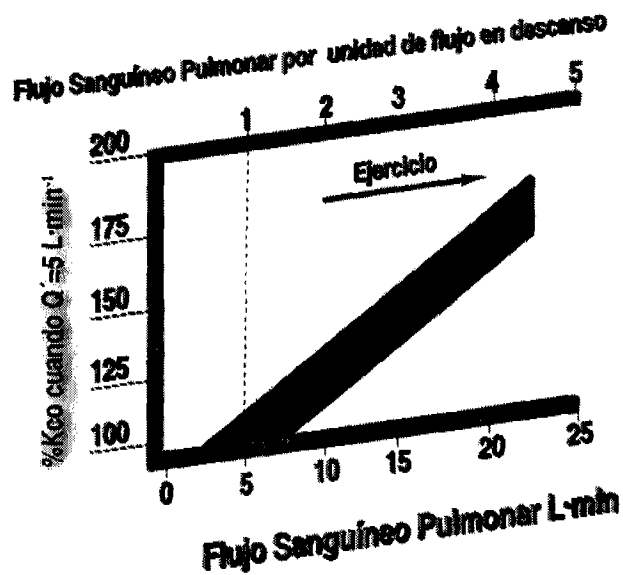


Fig. 10: Relación entre kCO y flujo sanguíneo pulmonar. La duplicación del volumen minuto implica un incremento de aproximadamente 15% en el kCO. (TLVA) Eur Respir

Modificado de: Hughes J. Pride N. In defence of the carbon monoxide transfer coefficient KCO. J. 2001;17:168-174

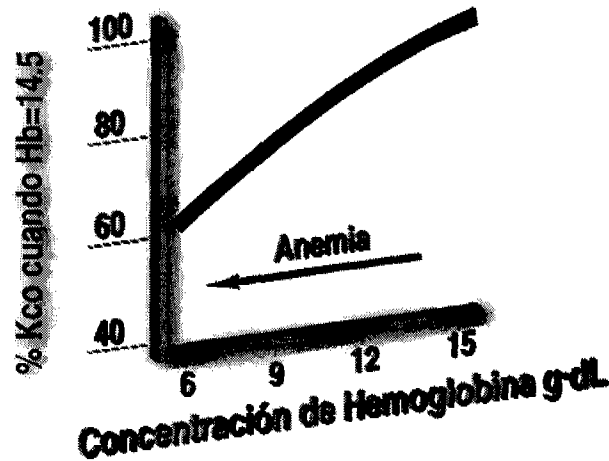


Fig. 10. Relación entre el kCO y la concentración de hemoglobina.

Modificado de: Hughes J. Pride N. In defence of the carbon monoxide transfer coefficient KCO (TLVA) Eur Respir. J. 2001;17:168-174

El hecho central en el análisis del kCO y la TLCO es que para una correcta interpretación es necesario tener en mente cual es el mecanismo por el que la patología induce el cambio. De manera que un kCO del 100% puede ser considerado como normal en unas circunstancias o patológicamente bajo en otras ^{41,40}.

6. INTERPRETACIÓN Y MODELOS DE ANALISIS DE RESULTADOS

La interpretación de la DLCO depende de variables que incluyen el sexo, la edad y la talla del paciente. Por tanto deben compararse los valores con los de referencia o predichos. Se utilizan actualmente los criterios propuestos por la European Respiratory Society cuyas ecuaciones se muestran ⁴².

$$\begin{array}{ll} \text{Hombres} & \text{TLCO} = 11.11 \times A - 0.066 \times E - 6.03 \\ \text{Mujeres} & \text{TLCO} = 8.18 \times A - 0.049 \times E - 2.74 \end{array}$$

A= altura E= edad

Los factores que influyen en el resultado de la técnica incluyen los cambios en el volumen alveolar (VA) y en la concentración de hemoglobina. Los cambios del VA pueden ser por mala realización de la técnica o por una disminución real.

La anemia condiciona una disminución de la difusión y la poliglobulia un incremento, por tanto la concentración de la hemoglobina es otro factor a tener en cuenta en la interpretación. La disminución de la concentración de hemoglobina de 2.5 a 3 gr% reduce el valor de la TLCO en un 10% por tanto se recomienda la corrección de la TLCO con respecto a la hemoglobina real, cuando esta se encuentra anormal. Las fórmulas de corrección incluyen varias modificaciones desde 1996 siendo las propuestas por Cotes ²¹ las más utilizadas en la práctica clínica. Otros factores que influyen el resultado incluyen la presión parcial alveolar de oxígeno, ejercicio físico, tabaquismo, postura en la técnica, raza, altitud y embarazo.

1. Fórmulas propuestas por Cotes:

Hombres $TLCOc = TLCO \times (Hgb + 10.22) / (1.7 \times Hgb)$
 Mujeres $TLCOc = TLCO \times (Hgb + 10.22) / (1.8 \times Hgb)$

2. Fórmulas propuestas por Marrades:

Hombres $TLCOc = TLCO + 1.40 (14.6 - Hgb)$
 Mujeres $TLCOc = TLCO + 1.40 (13.4 - Hgb)$

Valores normales ⁴².

Grado de severidad	% predicho DLCO
Leve	>60% y < LIN
Moderado	40-60%
Severo	<40%

LIN: límite inferior de lo normal

Debe ser considerado el quinto percentil como rango de referencia para el valor más bajo al momento de la interpretación del DLCO ⁴².

El ajuste del DLCO para el volumen pulmonar usando $DLCO / VA$ o $DLCO / TLCO$ es controversial ^{41,43}. Una disminución de una DLCO que es menor que una pérdida de volumen (Bajo DLCO pero alto $DLCO/VA$) sugiere ***anormalidad extra parenquimatosa***: Pneumectomia o restricción de la pared torácica y una disminución del DLCO que sea mayor que una pérdida de volumen (Bajo DLCO y bajo $DLCO/VA$) sugiere ***anormalidad parenquimatosa***.

Por ahora se recomienda el análisis separado de VA y $DLCO / VA$, puesto que se pueden obtener datos de la fisiopatología que no se obtienen de su producto, el DLCO ⁴¹.

6.1. Entidades que aumentan o disminuyen la DLCO ⁴².

Enfermedades que reducen (en varios grados) DM y θVc y por tanto reducen la DLCO

1. Enfermedad pulmonar obstructiva

- Enfisema.
- Fibrosis quística.
- Bronquiectasias.

2. Enfermedad pulmonar intersticial

- Neumoconiosis.
- Alveolitis alérgica extrínseca.
- Fármacos (bleomicina, amiodarona)
- Sarcoidosis.
- Histiocitosis X.
- Linfangioleiomiomatosis.
- Fibrosis pulmonar.

3. Conectivopatías con afectación pulmonar

- Lupus.
- Esclerodermia.
- Artritis reumatoide.
- Dermato-polimiositis.
- Vasculitis (Wegener)

4. Enfermedades cardiovasculares

- Infarto agudo de miocardio.
- Estenosis mitral.

- Hipertensión pulmonar primaria.
- Edema pulmonar.
- Trombo embolismo pulmonar.

5. Otras

- Enfermedades asociadas a anemia.
- Insuficiencia renal crónica.
- Hemodiálisis.
- Hábito tabáquico.
- Ingesta aguda o crónica de alcohol.
- Adicción a la marihuana o a la cocaína.
- Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada.

Enfermedades que incrementan la θ .Vc y por tanto incrementan la DLCO

1. Asma.
2. Enfermedades que cursan con policitemia.
3. Hemorragia pulmonar.
4. Enfermedades asociadas con un aumento del flujo sanguíneo pulmonar (ej. Shunts izquierda-derecha).
5. Ejercicio.

7. MODELOS DE ANÁLISIS

7.1. Modelo de pérdida de unidades alveolares.

El ejemplo paradigmático de esta situación lo constituye la resección pulmonar. Si un paciente es neumonectomizado y el pulmón remanente es normal se debe esperar, por un lado, que el volumen de las unidades alveolares remanentes esté uniforme y ligeramente incrementado por su función vicariante con lo que el kCO teórico caería ligeramente por debajo del 100% (ver la relación de la figura 7) ⁴¹. Por otro lado toda la volemia pasaría por un solo pulmón y por ese motivo, al estar las unidades alveolares sobreperfundidas, el kCO de debe situarse en el orden del 115 % (ver Fig. 9). El resultado final de esas dos situaciones contradictorias es que en un paciente neumonectomizado el pulmón remanente deberá tener un kCO del 110 % como media de la normalidad y por lo tanto en ese caso un kCO del 100% debe considerarse como expresión de un pulmón remanente anormal. La TLCO en esta circunstancia estará disminuida ya que el ligero incremento del kCO no logra compensar la caída del VA.

7.2. Modelo de pérdida de volumen

El mejor ejemplo de pérdida de volumen lo constituyen las enfermedades musculares que impiden una adecuada expansión pulmonar. En esas circunstancias la inmensa mayoría de los alvéolos están incompletamente llenos. Cabe esperar entonces que el kCO se comporte como en sujetos normales cuando hacen maniobras de difusión con un llenado pulmonar incompleto. En otras palabras si un paciente con una miopatía tiene un volumen alveolar del 50 % el kCO que debemos asumir como referencia deberá ser el de los sujetos normales al 50% de VA es decir alrededor del 140% dependiendo de la edad (ver figura 7) ⁴¹. La TLCO en esa circunstancia estará disminuida pero menos que en el modelo anterior, ya que a disminución similar del valor del VA se lo multiplicará por un kCO superior.

7.3. Modelos especiales

Existen algunas circunstancias en las que el comportamiento del kCO nos ofrece información extra de las alteraciones fisiopatológicas existentes. En las enfermedades difusas pulmonares, especialmente en algunos tipos o grados evolutivos de fibrosis pulmonar idiopática, la lesión anatomopatológica predominante es la existencia de unidades alveolares completamente llenas de células y otros remanentes más o menos indemnes. En esa circunstancia lo que cabe esperar es que las unidades alveolares funcionantes tengan un volumen de aire normal o ligeramente incrementado por función vicariante. Es evidente que si el valor de referencia del kCO es el que corresponde a un sujeto normal respirando a similar VA que el observado en el paciente estaremos infravalorando el valor observado. Aun más si se tiene en cuenta que en esta circunstancia no existe un incremento de la perfusión que se observa en la neumonectomía ya que a las unidades alveolares no ventiladas pueden tener menor flujo de sangre por vasoconstricción hipóxica pero perdurará cierto grado de incremento del shunt. Por lo tanto en estas condiciones un kCO del 100% será expresión de un buen intercambio de gases en las unidades pulmonares indemnes.

Otro modelo especial es el del enfisema en el que existen tres circunstancias determinantes: hay déficit de perfusión por amputación del lecho vascular pulmonar y shunt. Dificultad en la mezcla del gas inspirado con el volumen residual y finalmente las unidades alveolares tienen una relación volumen alveolar / membrana muy alta. La resultante de todo esto es un kCO caído con TLCO también disminuida.

Finalmente cabe resaltar al asma como un modelo complejo donde la difusión puede incrementarse, permanecer estable o disminuir, sin que se reconozcan exactamente los mecanismos implicados.

En la siguiente tabla se expone el resumen de los hallazgos en los diferentes modelos de análisis.

TABLA 2. Resumen esquemático de los cambios en DLCO, VA y KCO en las diferentes condiciones.

Condición	DLCO	VA	KCO
Sujeto normal con restricción voluntaria del volumen	↓	↓↓	↑
Pérdida de unidades alveolares	↓	↓↓	↓
Vasculitis	↓	±	↑
Cifoescoliosis	↓	↓↓	↑
Esfuerzo insuficiente	↓	↓↓	↑

8. ENTIDADES SELECCIONADAS.

A continuación realizamos un resumen respecto de la evidencia actual sobre los hallazgos de la DLCO en algunas entidades autoinmunes de particular interés por su compromiso pulmonar.

8.1. Síndrome de Sjögren

Las manifestaciones pulmonares del Síndrome de Sjögren son muy variadas como se muestra en la Tabla 2⁴⁴. Es de relevancia clínica reconocer que en general el compromiso pulmonar del Síndrome de Sjögren primario es bueno. Aparte de la enfermedad oral, existe poca significancia en el compromiso específico pulmonar, aparte del desarrollo de un linfoma⁴⁵. En contraste con los pacientes con Síndrome de Sjögren secundario quienes tienen compromiso de órgano blanco, este relaciona en su mayoría con la enfermedad subyacente⁴⁵.

Pocos estudios han evaluado la progresión del compromiso pulmonar en el síndrome de Sjögren primario^{46, 47,48}. Los resultados de estos estudios son conflictivos, pero ninguno muestra un marcado deterioro en la función pulmonar en un seguimiento a corto plazo. En 30 pacientes con síndrome de Sjögren primario, 24 tenían pequeños, pero significativos cambios en la declinación del

VEF1 (Volumen espiratorio forzado en el primer segundo), capacidad vital y DLCO en un seguimiento a 4 años⁴⁶. En la evaluación inicial 25% de los pacientes tenían disminución de los parámetros de función pulmonar. En contraste con otra cohorte de seguimiento de 27 pacientes evaluados a 27 años estos no tuvieron cambios en las pruebas de función pulmonar ⁴⁷. Mialon⁴⁸ estudió 18 pacientes con síndrome de Sjögren primario y no encontró cambios en síntomas, volúmenes estáticos, capacidad vital, FEV1 en un periodo de 26 a 137 meses. La DLCO y el coeficiente de transferencia declinaron en el tiempo pero permanecieron dentro de los rangos normales. El cambio en la DLCO se correlaciono con los niveles de Ig A, lo cual sugiere un papel de los complejos inmunes circulantes en la patogenia pulmonar. Walleart (49) demostró que la neutrofilia en el BAL (lavado bronco alveolar) se asociaba con un mayor deterioro en los resultados de las pruebas de función pulmonar incluyendo la DLCO a 1 año de seguimiento, sin embargo la declinación de estos parámetros fue menor de un 10%. Análogamente los hallazgos en la TAC de alta resolución se correlacionaban con una disminución en la DLCO, pero no con disminución de la espirometría o capacidad pulmonar total (50). En un estudio comparando 61 pacientes con Síndrome de Sjögren primario con controles ajustados por edad y por sexo, se determino que el VEF1, FEM 50 y FEM 25 fue significativamente diferente que en el grupo control, sin embargo sin diferencia significativa en el test de DLCO, se concluye por parte de los autores que la enfermedad de vía aérea pequeña es la manifestación más común entre estos pacientes y que esta es frecuentemente asociada con compromiso subclínico ⁵¹.

TABLA 3 – MANIFESTACIONES PLEUROPULMONARES DEL SINDROME DE SJOGREN

Desecación de la mucosa nasal
Enfermedad de la Vía Aérea
Desecación Traqueo Bronquial
Enfermedad Pulmonar Obstructiva
Bronquitis Folicular Linfocitica
Enfermedad Pulmonar Intersticial
Neumonitis Intersticial Linfocitica
Fibrosis Intersticial
Enfermedad Alveolar
Alveolitis Linfocitica
Malignidad
Linfoma Pulmonar

Pseudolinfoma
Enfermedad Pleural
Derrame Pleural
Pleuritis
Engrosamiento pleural
Otras
Hipertensión Pulmonar
Enfermedad Pulmonar Bullosa

8.2. Escleroderma

A nivel reumatológico esta entidad es una de las más estudiadas en cuanto función pulmonar debido a que el compromiso sobre este órgano conlleva gran morbi-mortalidad. Su presentación es variada y compete desde un compromiso parenquimatoso como tal hasta un componente muscular (Tabla 3). En la escleroderma los test de función pulmonar usualmente están alterados desde el inicio de la enfermedad aun sin cambios en la radiografía de tórax ⁵². Owens⁵³ estudió extensivamente 106 pacientes con escleroderma limitada y difusa no fumadores y sin ninguna otra entidad pulmonar asociada. Ellos reportaron anomalías en la función pulmonar en 109 pacientes (66%), incluyendo un patrón restrictivo en 28% y obstructivo en 12%. Una reducción en la DLCO, se encontró en 37 pacientes (22%) y fue el hallazgo aislado más común. Una baja DLCO se relaciona con engrosamiento septal y obliteración vascular por TAC de alta resolución. Una baja DLCO es el indicador temprano de anomalía pulmonar y es el indicador más sensible de compromiso pulmonar ^{54, 55,56}. Además el grado de disminución de la DLCO se corresponde con el grado de disnea ⁵⁷. Una baja DLCO es más común en pacientes con escleroderma limitada que en pacientes con escleroderma difusa⁵⁸, esto debido posiblemente a la mayor prevalencia de enfermedad pulmonar vascular en este grupo poblacional ⁵⁹. Una reducción severa aislada (menos del 45% del predicho) es un fuerte indicador de hipertensión pulmonar en escleroderma ⁶⁰. La DLCO es un fuerte predictor de mortalidad en escleroderma⁶¹. Una reducción severa en la DLCO (menos del 40% del predicho) se asocia con una tasa de supervivencia a 5 años de un 9%. En donde una DLCO mayor del 45% del predicho se asocia con una supervivencia de 75% a 5 años ⁶². La presencia de una DLCO incrementada en los pacientes con escleroderma es una condición rara, aunque al momento reportada en seis pacientes con escleroderma ⁶³, quienes tenían adecuada mecánica pulmonar y radiografía de tórax, y posteriormente tuvieron declinación en la DLCO luego del tratamiento con esteroides. Los autores de este estudio sugieren un aumento inicial en la DLCO debido a una fase inicial temprana inflamatoria, con posterior disminución

debido al engrosamiento intersticial, obliteración vascular y fibrosis. La DLCO en pacientes con escleroderma no se incrementa con la exposición al frío, (como si se evidencia en pacientes con fenómeno de Raynaud), y la DLCO puede incluso disminuir ante la exposición en ambientes fríos⁶⁴. Se cree que este es el resultado de la incapacidad de la vasculatura pulmonar para el reclutamiento venoso⁶⁵.

TABLA 4- TRANSTORNOS PULMONARES ASOCIADOS CON ESCLERODERMA

Adaptado de Arroliga AC, Podell DN, Matthay RA: Pulmonary manifestations of scleroderma. J Thorac imaging 7:30-45, 1992, y Silver RM: Scleroderma: Clinical problems. The lungs Rheumatic Dis Clin North Am 22:825-840, 1996.

Hemorragia Alveolar
Pneumonitis Aspirativa
Carcinoma Broncogénico
Calcinosis
Enfermedad Pulmonar Quística
Enfermedad Pulmonar Inducida por Drogas
Fibrosis Pulmonar Intersticial
Enfermedad Pleural y Neumotórax Espontaneo
Neumoconiosis (silica)
Enfermedad Pulmonar Vascular, aislada o en asociación con Fibrosis Pulmonar
Compromiso Muscular Respiratorio
Enfermedad de Vía Aérea Pequeña

8.3. Enfermedad Mixta Del Tejido Conectivo

Anormalidades en los test de función pulmonar se encontraron en 69% de los pacientes según el estudio de Harmon, aun cuando los mismos no tenían síntomas respiratorios⁶⁶. Se estima que aun en la ausencia de síntomas pulmonares, aproximadamente dos tercios de los pacientes tendrán una DLCO disminuida, y que cerca de la mitad tendrá un patrón restrictivo pulmonar⁶⁷. En un estudio multicéntrico de 100 pacientes con Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo, se observo disminución de la DLCO en un 67% y se observaron volúmenes restrictivos en un 50%⁶⁸. En una evaluación prospectiva de 34 pacientes por Sullivan⁶⁹. (33 mujeres con una media de edad de aparición de

los síntomas a los 29 años y una media de duración de los síntomas de 4.47 años) en donde se incluyó una valoración detallada pulmonar, se observó una disminución de más del 75% del predicho en la DLCO en 72% de los pacientes. En este mismo estudio, se documentó que la anormalidad pulmonar más seria fue la presencia de hipertensión pulmonar significativa con aumento de la resistencia de la vasculatura pulmonar, hallazgo en asociación con disminución de la DLCO en 9 de los 10 pacientes. La DLCO es el parámetro aislado más sensible en la evaluación de la función pulmonar en este grupo poblacional ⁷⁰.

8.4. Lupus Eritematoso Sistémico

Los test de función pulmonar en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) incluyendo aquellos pacientes sin síntomas pulmonares, han mostrado severas anormalidades ^{71, 72,73}. Andonopoulos estudió pacientes con LES sin enfermedad activa y todos tenían radiografías normales al ingreso del estudio⁷⁴. Una reducción aislada en la DLCO fue la anormalidad más prevalente en su estudio. Otros estudios muestran también el hallazgo de disminución de DLCO como el más prevalente ^{72,73}. Nakano ⁷⁵ evaluó 110 pacientes encontrando una disminución de la DLCO en 52 (47%), la prevalencia de alteraciones en la DLCO se observó en pacientes incluso sin fibrosis pulmonar o patrones restrictivos en las pruebas de función pulmonar y no se encontró correlación entre la alteración de la DLCO y la actividad de la enfermedad, pero si se encontró mayores alteraciones en aquellos pacientes que cursaban con fenómeno de Raynaud. Se sugiere la necesidad de mayores estudios de seguimiento y correlación con biopsias pulmonares para evaluar la adecuada correlación con compromiso alveolar, sin embargo la alta prevalencia de alteraciones en la DLCO sugiere el tamizaje temprano de estos pacientes para detectar alteraciones pulmonares.

CONCLUSIONES

El Test de respiración única para la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) es una de las pruebas de función pulmonar que por sus características fisiopatológicas nos permite realizar un adecuado tamizaje y seguimiento en variedad de entidades pulmonares. A nivel reumatológico nos enfrentamos con gran variedad de estas y se hace necesario conocer a profundidad sus principios y realizar un proceso analítico fundamentado, que conlleva a cambios terapéuticos en la práctica clínica. Por sus características operativas, esta prueba se hace necesaria no solo como abordaje inicial diagnóstico, sino que cada vez más se cuenta con evidencia que soporta la prueba como un factor independiente de mortalidad, deterioro funcional y actividad de la enfermedad. Se hace necesario que el reumatólogo tenga un

abordaje global y pueda participar en la "integralidad" del diagnóstico, no solamente derivando el juicio y el análisis del compromiso pulmonar al servicio neumológico, sino participando colectivamente y de manera crítica del proceso y compromiso pulmonar. La presente revisión aborda los tópicos fundamentales y características operativas de la prueba y deja abierta la necesidad de profundización y evaluación en varios ámbitos aun no estudiados así como la continuidad de estudios para determinar factores pronóstico y terapéuticos en los cuales la DLCO tiene su papel fundamental.

BIBLIOGRAFÍA

1. Krogh, A. On the mechanism of gas exchange in the lungs. *Skand Arch Physiol.* 1909; 23: 248-278.
2. Krogh, M., 1915. The diffusion of gases through the lungs of man. *J. Physiol. Lond.* 49, 271-296.
3. Krogh, A., Krogh, M. Rate of diffusion into lungs of man. *Skand. Arch. Physiol.* 1909; 23, 236-247.
4. Ogilvie, C.M., Forster, R.E., Blakemore, W.S., Morton, J.W. A standardized breath holding technique for the clinical measurement of the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. *J. Clin. Invest.* 1957; 36, 1-17.
5. Forster, R.E., Roughton, F.J.W., Cander, L., Briscoe, W.A., Kreuzer, F. Apparent pulmonary diffusing capacity for CO at varying alveolar O₂ tensions. *J. Appl. Physiol.* 1957b; 11, 277- 289.
6. Hartridge, H. A spectroscopic method of estimating carbon monoxide. *J. Physiol. Lond.* 1912; 44, 1- 21.
7. Hartridge, H., Roughton, F.J.W. Measurement of the rates of oxidation and reduction of haemoglobin. *Nature* 1923a; 111, 325 - 326.
8. Hartridge, H., Roughton, F.J.W. Method of measuring the velocity of very rapid chemical reactions. *Proc. R. Soc. Lond. Ser. A* 1923b; 104, 376-394.
9. Hartridge, H., Roughton, F.J.W., The velocity with which carbon monoxide displaces oxygen from combination with haemoglobin. *Proc. R. Soc. Lond. Ser. B;* 1923c. 94, 336-367.
10. Hartridge, H., Roughton, F.J.W.,. The kinetics of haemoglobin. II. The velocity with which oxygen dissociates from its combination with haemoglobin. *Proc. R. Soc. Lond. Ser. A* 1923d; 104, 395- 430.
11. Hartridge, H., Roughton, F.J.W., The rate of distribution of gases between the red blood corpuscle and its fluid environment. Part I. Preliminary experiments on the rate of uptake of oxygen and carbon monoxide by sheep's corpuscles. *J. Physiol. Lond.* 1927. 62, 232- 242.
12. Roughton, F.J.W.,. Diffusion and chemical reaction velocity as joint factors in determining the rate of uptake of oxygen and carbon monoxide by the red blood corpuscle. *Proc. R. Soc. Ser. B.* 1932; 111, 1 - 36.
13. Lilienthal, J.L., Riley, R.L., Proemmel, D.D., Franke, R.E. An experimental analysis in man of the O₂ pressure gradient from alveolar air to arterial

- blood during rest and exercise at sea level and at altitude. *Am. J. Physiol.* 1946; 147, 199- 216.
14. Forster RE II: The single-breath carbon monoxide transfer test 25 years on: A reappraisal. 1. Physiological considerations. *Thorax* 1983;38:1-5
 15. Lavenda B: *El movimiento browniano*. Investigación y Ciencia. nº 103, Abril 1985, págs. 36-46
 16. Levitzky, Michael G. *Pulmonar Physiology*. Ed. McGraw-Hill. Third Edition 1993:153-165
 17. West, John B. *Fisiología Respiratoria*. ED Panamericana. 3er. Edición. 1987:131-143
 18. Robert O. Crapo, Robert L. Jensen, Jack S. Wanger MS. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity. *Clinics in Chest Medicine - Volume 22, Issue 4 (December 2001)*
 19. Crapo, Robert O. Carbon Monoxide Diffusing Capacity. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 1998; 19(1).
 20. Robert L Jensen, Robert O Crapo. Diffusing Capacity: How to Get It Right. *Respir Care* 2003;48(8):777-782
 21. American Thoracic Society: Single-breath carbon monoxide diffusing capacity (Transfer factor). Recommendations for a standard technique— 1995 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:2185-2198
 22. Wanger J, Irvin C. Comparability of pulmonary function results from 13 laboratories in a metropolitan area. *Respir Care* 1991;36(12): 1375-1382
 23. Wanger J, Crapo R, Irvin C (eds): *Pulmonary Function Laboratory Management and Procedure Manual*. New York, American Thoracic Society, 1998
 24. American Thoracic Society: Single-breath carbon monoxide diffusing capacity (Transfer factor). Recommendations for a standard technique. *Am Rev Respir Dis* 1987 ;135:1299-1307,
 25. Morris AH, Kanner RE, Crapo RO, et al: *Clinical Pulmonary Function Testing. A Manual of Uniform Laboratory Procedures*, ed 2. Salt Lake City, UT, Intermountain Thoracic Society, 1984
 26. Cinkotai FF, Thompson ML: Diurnal variation in pulmonary diffusing capacity for carbon monoxide. *J Appl Physiol* 1966;21:539-542
 27. Sansores RH, Abboud RT, Kennell C, et al: The effect of menstruation on the pulmonary carbon monoxide diffusing capacity. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:381-384
 28. Neas LM, Shawartz J: The determinants of diffusing capacity in a national sample of U.S. adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:656-664
 29. Chinn DJ, Cotes JE, Flowers R, et al: Transfer factor (diffusing capacity) standardized for alveolar volume: Validation, reference values and applications of a new linear model to replace Kco (TLVA). *Eur Respir J* 1996;9:1269-1277
 30. MacIntyre NR: Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. *Respir Care Clin North Am* 1997;3:221-233,
 31. Huang Y-C, Helms MJ, MacIntyre NR: Normal values for single exhalation diffusing capacity and pulmonary capillary blood flow in sitting and supine positions and during mild exercise. *Chest* 1994;105:501-508,
 32. Stokes DL, MacIntyre NR, Nadel JA: Non-linear increases in diffusing capacity during exercise by seated and supine subjects. *J Appl Physiol* 1981;51:858-863
 33. Chinn DJ, Askew J, Rowley L, et al: Measurement technique influences the response of transfer factor (TLCO) to salbutamol in patients with airflow obstruction. *Eur Respir J* 1997 ;1:253-254
 34. Glissmeyer EW, Jensen RL, Crapo RO, Greenway LW. Initial testing with a carbon monoxide diffusing capacity simulator. *J Investig Med* 1999;47:37^a

35. Crapo RO, Jensen RL. Standards and interpretive issues in lung function testing. *Respir Care* 2003;48(8):764-772
36. R. Pellegrino, G. Viegi, V. Brusasco, R.O. Crapo, F. Burgos, R. Casaburi, A. Coates. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26: 948-968
37. Madama, Vincent C. Pulmonary Function Testing and Cardiopulmonary Stress Testing. *Tests for Pulmonary Gas Diffusion*. Ed Delmar Publisher 1998:125-150.
38. AARC, Clinical Practice Guideline. Single breath Diffusing Capacity UPDATE. 1999; 4:533-546.
39. Chinn et al. Transfer factor (diffusing capacity) standardized for alveolar volume: reference values and application of a new linear model to replace KCO. *Eur Respir. J.* 1996;9:1269-77.
40. Connie C. Hsia M. Recruitment of lung diffusion capacity. *Chest.* 2002; 122:1774-83.
41. Hughes J. Pride N. In defense of the carbon monoxide transfer coefficient KCO (TL/VA) *Eur Respir. J.* 2001;17:168-174
42. MacIntyre N, Crapo RO, *et al.* Standardization of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005; 26: 720-735
43. Kanengiser LC, Rapoport DM, Epstein H, Goldring RM. Volume adjustment of mechanics and diffusion in interstitial lung disease: lack of clinical relevance. *Chest* 1989; 96: 1036-1042.
44. Hilary C. Cain, Paul W. Noble, Richard A. Matthay. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Clinics in Chest Medicine - Volume 19, Issue 4 (December 1998)*
45. Sutcliffe N, Stoll T, Pyke S, *et al*: Functional disability and end organ damage in patients with systemic lupus erythematosus (SLE), SLE and Sjogren's syndrome (SS), and primary SS. *J Rheumatol* 1988 ;25:63-68
46. Kelly C, Gardiner P, Pal B, *et al*: Lung function in primary Sjögren's syndrome: A cross sectional and longitudinal study. *Thorax* 1991;46:180-183
47. Linstow M, Kriegbaum NJ, Backer V, *et al*: A follow-up study of pulmonary function in patients with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int* 1990;10:47-49
48. Mialon P, Barthelemy L, Sebert P, *et al*: A longitudinal study of lung impairment in patients with primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1997 ;15:349-354
49. Wallaert B, Hatron P-Y, Grosbois JM, *et al*: Subclinical pulmonary involvement in collagen-vascular diseases assessed by bronchoalveolar lavage. Relationship between alveolitis and subsequent changes in lung function. *American Review of Respiratory Diseases* 1986;133:574-580
50. Salaffi F, Manganelli M, Carotti M, *et al*: A longitudinal study of pulmonary involvement in primary Sjögren's syndrome: Relationship between alveolitis and subsequent lung changes on high-resolution computed tomography. *Brit J Rheumatol* 1998;37:263-269
51. Lahdensuo A, Korpela M. Pulmonary findings in patients with primary Sjögren's syndrome. *Chest* 1995;108:316-9
52. Bolster MB, Silver RM: Lung disease in systemic sclerosis (scleroderma): *Bailliere's Clinical Rheumatology* 1993;7:79-97

53. Owens GR, Fino GJ, Herbert DL, et al: Pulmonary function in progressive systemic sclerosis. Comparison of CREST syndrome variant with diffuse scleroderma. *Chest* 1983;84:546-550
54. Adhikari PK, Bianchi FA, Boushy SF, et al: Pulmonary function in scleroderma: Its relation to changes in chest roentgenogram and in the skin of the thorax. *American Review of Respiratory Disease* 1962; 86:823-831
55. Bagg LR, Hughes DTD: Serial pulmonary function tests in progressive systemic sclerosis. *Thorax* 1979;34:224-228
56. Scheja A, Akesson A, Wollmer P, et al: Early pulmonary disease in systemic sclerosis: A comparison between carbon monoxide transfer factor and static lung compliance. *Ann Rheum Dis* 1993 ; 52:725-729
57. Catterall M, Rowell NR: Respiratory function in progressive systemic sclerosis. *Thorax* 1963;18:10-15
58. Owens GR, Fino GJ, Herbert DL, et al: Pulmonary function in progressive systemic sclerosis. Comparison of CREST syndrome variant with diffuse scleroderma. *Chest* 1983; 84:546-550
59. Young RH, Mark GJ: Pulmonary vascular changes in scleroderma. *Am J Med* 1978 ; 64:998-1004
60. Stupi AM, Steen VD, Owens GR, et al: Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1986; 29:515-524
61. Altman RD, Medsger TA Jr, Bloch DA, et al: Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1991; 34:403-413
62. Peters-Golden M, Wise RA, Hochberg MC, et al: Carbon monoxide diffusing capacity as a predictor of outcome in systemic sclerosis. *Am J Med* 1984; 77:1027-1034
63. Dujic Z, Eterovic D, Tocilj J, et al: Increase of pulmonary diffusing capacity in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 1994; 33:437-441
64. McCarthy DS, Baragar FD, Dhingra S, et al: The lung in systemic sclerosis (scleroderma): A review and new information. *Semin Arthritis Rheum* 1988; 17:271-283
65. RM: Clinical problems (the lungs). *Rheum Dis Clin of North Am* , 1996; 22:825-840
66. Harmon C, Wolfe F, Lillard S, et al: Pulmonary involvement in mixed connective tissue disease (MCTD). *Arthritis Rheum* 1976;19:801
67. Sharp GC, Anderson PC: Current concepts in the classification of connective tissue diseases. Overlap syndromes and mixed connective tissue disease (MCTD). *J Am Acad Dermatol* 1980 ; 2:269-279
68. Sharp GC, Singesen BH: Mixed connective tissue disease. *In* McCarty DJ (ed): *Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology*, ed 11. Philadelphia, Lea and Febiger, 1989, pp 1080-1091
69. Sullivan WD, Hurst DJ, Harmon CE, et al: A prospective evaluation emphasizing pulmonary involvement in patients with mixed connective tissue disease. *Medicine* 1984; 63:92-107
70. Derderian SS, Tellis CJ, Abbrecht PH, et al: Pulmonary involvement in mixed connective tissue disease. *Chest* 1985; 88:45-48
71. Sant SM, Doran M, Fenelon HM, Breatnach ES. Pleuropulmonary abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus: assessment

with high resolution computed tomography, chest radiography and pulmonary function tests. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1997; 15: 507–13.

72. Silberstein SL, Barland P, Grayzel AI, Koerner SK. Pulmonary dysfunction in systemic lupus erythematosus: prevalence, classification and correlation with other organ involvement. *J. Rheumatol.* 1980; 7: 187–95.
73. Chick TW, de Horatius RJ, Skipper BE, Messner RP. Pulmonary dysfunction in systemic lupus erythematosus without pulmonary symptoms. *J. Rheumatol.* 1976; 3: 262–8.
74. Andonopoulos A, Constantopoulos S, Galanopoulou V, Dronos AA, Acritidis NC, Moutsopoulos HM. Pulmonary function of nonsmoking patients with systemic lupus erythematosus. *Chest.* 1988; 94: 312–15.
75. Nakano M, Hasegawa H, Takada T, Ito S, Muramatsu Y, Satoh M, Suzuki E, Gejyo F. Pulmonary diffusion capacity in patients with systemic lupus erythematosus *Respirology* 2002; 7: 45–49

EFFICACY AND SAFETY OF RITUXIMAB IN COLOMBIAN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS (CASE REPORT)

S. Mora Alfonso^{*1}, P. Santos Moreno², M. Avila², E. Reyes Sanmiguel², J. Bello Gualtero², J. Londoño², R. Valle Oñate²

¹RHEUMATOLOGY, UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA HOSPITAL MILITAR CENTRAL,

²RHEUMATOLOGY, HOSPITAL MILITAR CENTRAL, BOGOTA, Colombia

Background: Autoimmunity plays an important role in the pathogenesis of Ankylosing Spondylitis (AS). Although there is no direct evidence, it is recently suggested that autoantibodies do play a role in the pathogenesis and B cells might rather act as important local antigen presenting cells. Given the assumed autoimmune pathogenesis in AS and the presence of B cells aggregates in inflammatory cellular infiltrates, the study of potential effects of an immunotherapy which targets B cells in AS and Undifferentiated Spondyloarthritis (uSpA) is justified and needed

Objectives: To evaluate the efficacy and safety of Rituximab for TNFalpha inhibitor naïve or TNFalpha inhibitor failure in Colombian patients with AS or uSpA

Methods: This is an interventional, non-randomized, open label, uncontrolled, single group assignment, Safety/Efficacy Study, conducted in Colombian patients (pts). Pts received an infusion of Rituximab 1 gr every other week for 2 weeks. We evaluated the following Outcome Measures (both at Baseline (BL) and Wks 8, 16 and 24): Safety Evaluations (Adverse events (AE), vital signs, physical examination results, and clinical laboratory values), efficacy evaluations: ASAS 40 response, ASAS criteria for partial remission, duration of response, BASDAI 20%, 50%, 70% improvement, BASFI, Mobility examinations, BASMI, Chest Wall Expansion, levels of CD 20+, levels of CD 19+, CRP, ESR. Enthesitis was assessed with MASES 13 index

Results: we report our first results of two patients with AS. None of two patients achieved the ASAS response, they maintained their BASDAI and BASFI scores without achieve response, neither CPR nor ERS levels were elevated during the study. Both patients withdrew due to lack of efficacy and none of the pts presented any AE. The levels of CD 19+ and CD 20+ were diminished as we expected during all the study. The first patient was a male pt naïve to TNFalpha inhibitors with a duration of AS of 1.1 years. The second pt was a male pt with previous use of TNFalpha inhibitors with a duration of AS of 13 years. We present the outcomes in the following table:

Table:

Outcomes among patients with AS treated with Rituximab for 24 weeks

Outcome measure	Baseline Patient No1	24 Weeks Patient No1	Baseline Patient No 2	24 Weeks Patient No 2
Assessment (100-mm VAS)	80	90	70	80
Back pain (100-mm VAS)	70	90	70	70
BASFI	8.6	6.9	8.7	8.3
BASDAI #	7.3	7.0	8.1	7.3
CPR level, mg/dl (normal 0-0.5 mg/d)	0	0	0	0
ESR mm / hour	3	12	9	33
Modified Schober test	11	13.5	10.5	10
Chest expansion cm	5	1.5	1	1
Occiput-to-wall cm	0	0	24	24
Lateral flexion	9	14	6	6
MASES 13	13	13	3	4

Swollen articulations	0	0	0	2
Tenderness articulations	0	0	0	2
CD20+ (percentage)	2.6	0.77	3.1	1.5



Conclusion: This is as far as we know the first study in our population that try to evaluate the use of Rituximab in AS. Our preliminary results in these case reports suggest that this therapy is safe but not as effective in the treatment of pts with AS and for this reason no more patients were included; moreover it is needed a larger numbers of patients that would help us to confirm this initial findings and to determine the need of further trials with randomized, placebo controlled, double-blind design

<s10> **Disclosure of Interest:** S.Mora, Universidad Militar Nueva Granada, Hospital Militar Central, Rheumatology Fellowship </s10>

ADULT-ONSET STILL'S DISEASE PRESENTING AS URTICARIA, ANGIOEDEMA, LEUKEMOID REACTION AND PULMONARY HEMORRHAGE

S. Mora Alfonso¹, C. Florez², I. Pino², E. Reyes¹, P. Santos¹, J. Londoño¹, J. Bello Gualtero¹, R. Valle Oñate¹

¹RHEUMATOLOGY, ²INTERNAL MEDICINE, UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA HOSPITAL MILITAR CENTRAL, BOGOTA, Colombia

Background: The diagnosis of adult-onset Still's disease (AOSD) can be very difficult. There are no specific tests and reliance is usually placed on a symptom complex and the well described typical rash seen in most patients. In recent years, however, other cutaneous manifestations of AOSD have been reported but these are not so well known. The evidence of rare manifestations is growing and the early clinical presentation of AOSD is extremely variable, making diagnosis difficult. For this reason, data on early clinical presentation of the disease are of interest. Here we report a patient in whom urticaria, pulmonary hemorrhage, leukemoid reaction and angioedema were the presenting clinical features of AOSD

Methods: Case Report: In May 2008 a 40-year-old woman was admitted to Hospital Militar Central, with a fever of 39 C, generalised arthralgia involving the elbows, wrists, MCP, PIP, knees and ankles, fever and marked fatigue. Examination revealed angioneurotic edema detected on soles and palms and a widespread urticarial rash which was present for less than 12 h per day and which demonstrated marked linearity in areas of mechanical stimulation. Followed 5 days later by fever the patient presented dyspnea and hypoxemia. A chest x-ray film showed a patchy right lower lobe infiltrate. An early bronchoscopy with bronchoalveolar lavage were indicated revealing siderophages in 80%. Bronchoalveolar lavage specimen was sent for routine bacterial cultures, fungal, viral and *Pneumocystis carinii*; all the results were negative. A skin biopsy demonstrated dermal oedema, and a marked perivascular and intravascular neutrophilic infiltrate with no evidence of structural vasculitis. These features were consistent with neutrophilic urticaria. Investigations revealed a normocytic anaemia [haemoglobin (Hb) 11.5 g/dL, a marked leucocytosis: $67.2 \times 10^9/L$ and markedly elevated acute phase reactants: erythrocyte sedimentation rate 49 mm in the first hour, C-reactive protein 11,43 mg/L and ferritin 1650 $\mu\text{g/L}$. Alanine aminotransferase was mildly elevated at 74 IU/L and serum albumin reduced at 34 g/L. Antinuclear antibodies, rheumatoid factor, immune complexes and serum electrophoresis were unremarkable. There was no serological evidence for active or recent infection with the following organisms: *Toxoplasma gondii*, group B streptococci, hepatitis A, B or C, HIV, cytomegalovirus, tuberculosis, syphilis. Blood cultures were negative. Ultrasound investigation of the liver and biliary tract was normal. In the bone marrow aspiration, we found remarkable hyperplasia and granulocytes of each mature state, without an increase of myeloblasts, the neutrophil alkaline phosphatase score was within normal range, Ph chromosome was negative. A diagnosis of AOSD was made. Treatment with NSAIDs and prednisone controlled the rash, fever, arthritis, angioedema and significantly reduced the serum ferritin levels and all markers of activity disease.



Conclusion: Here we present a rare case with many unusual manifestations. As far as we know this is the fifth case reported before of AOSD with an initial presentation as urticaria, and the third case as angioedema as initial presentation and the only case in the English literature that reported the association with pulmonary hemorrhage. We suggest to the clinicians to keep in mind these findings and emphasize the need to consider urticaria and angioedema in the differential diagnosis of cutaneous manifestations of AOSD and recognize this new finding of pulmonary hemorrhage as another possibility in the differential diagnosis of infiltrates in AOSD

<s10> **Disclosure of Interest:** S. Mora, Universidad Militar Nueva Granada. Hospital Militar Central, Rheumatology Fellowship </s10>